

## FACULTAD DE MEDICINA

### TESIS DOCTORAL.

# "REPRODUCCION ASISTIDA Y EDAD DE LA MUJER".

DOCTORANDO: Dña Raquel Sánchez Fernández.

#### DIRECTOR DE TESIS:

Prof. Dr Ignacio García Sánchez-Elvira.

Departamento de Obstetricia y Ginecología. Hospital La Paz.  
Madrid.

Reg. F.M. 24.562

BIBLIOTECA FACULTAD DE MEDICINA  
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID









UAM. FACULTAD DE MEDICINA.

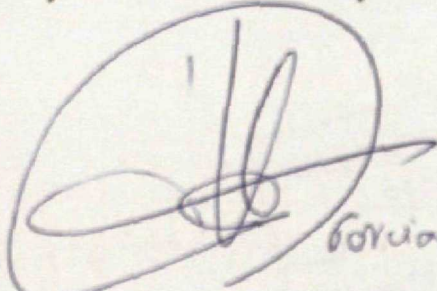
DEPARTAMENTO DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA

**D. Jose Ignacio Sánchez Elvira. Profesor asociado de la Universidad Autónoma de Madrid y Médico Adjunto del Hospital Universitario de La Paz. Madrid.**

## **CERTIFICA:**

Que el presente trabajo de investigación titulado:  
**"Reproducción asistida y edad de la mujer"** ha sido realizado bajo su dirección por Dña Raquel Sánchez Fernández; y reúne los requisitos para optar al grado de Doctor.

Y para que así conste y a los efectos oportunos, firma el presente certificado.

Junio - 2004  Jose Ignacio Sánchez Elvira



## AGRADECIMIENTOS

Al profesor Dr. Ignacio García Sánchez-Elvira, por su  
paciencia y consejos necesarios para llevar a término el  
presente trabajo.

A la profesora Dra. Carmen Cuadrado Monge, Jefa Clínica del  
Servicio de Hematología "LA PAZ", por su ayuda y  
asesoramiento personal.

**AMBOS DOCTORES EN MEDICINA.**

A la profesora Dra. Carmen Cuadrado Monge, por su ayuda  
desinteresada y muy competente en la realización de este  
presente trabajo.

A Don Manuel Arroyo, Biólogo del Hospital Universitario LA  
PAZ, por su invaluable ayuda en el protocolo de la prueba  
de carácter embriológico.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA MADRID  
REGISTRO GENERAL

Entrada 01 N.º. 200400014492  
25/06/04 09:32:42



## AGRADECIMIENTOS:

- Al profesor Dr Ignacio García Sanchez-Elvira, por su paciencia y consejos necesarios para llevar a término el presente trabajo.
- A la profesora Dra Carmen Cuadrado Mangas, Jefe Clínico del Servicio de Esterilidad "LA PAZ", por su ayuda y asesoramiento personal.
- Al Catedrático Dr Antonio González González, por su ayuda desinteresada y muy competente, en la confección de esta presente tesis.
- A Don Manuel Ardoy, Biólogo del Hospital Universitario LA PAZ. Por su inestimable ayuda en el tratamiento de los datos de carácter embriológico.



# INDICE:

## I. INTRODUCCION.

PAG 2.

## II. ESTADO ACTUAL DE LA ESTERILIDAD. REVISION SOBRE LA LITERATURA.

### A. CONCEPTOS.

PAG 3.

### B. FRECUENCIA DE LA ESTERILIDAD Y RELACION CON LA EDAD.

PAG 5.

### C. FERTILIDAD EN ESPAÑA.

PAG 6.



## *D. BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION.*

### *D.1. EDAD REPRODUCTIVA OVARICA.*

*PAG 7.*

### *D.2. APOPTOSIS CELULAR.*

*PAG 8.*

### *D.3. ENDOCRINOLOGIA Y EDAD REPRODUCTIVA.*

*PAG 9-11.*

### *D.4. ESTUDIO DE LA RESERVA OVARICA FOLICULAR.*

*PAG 11-12.*

### *D.5. GENETICA Y EDAD DEL OVOCITO.*

*PAG 13-14.*

### *D.6. NO DISYUNCION Y EDAD DEL OVOCITO.*

*PAG 15.*

### *D.7. ENVEJECIMIENTO OVARICO Y DISFUNCION MITOCONDRIAL.*

*PAG 16-17.*



*E. DISMINUCION DE LA FERTILIDAD POR ABORTO.*

*PAG 18-20.*

*F. EFECTOS DE LA EDAD EN LA REPRODUCCION ASISTIDA.*

*PAG 21-22.*

### **III. HIPOTESIS DE TRABAJO.**

*PAG 23-24.*

### **IV. MATERIAL Y METODO.**

*PAG 25-32.*



## V. RESULTADOS.

*A. DESPLAZAMIENTO DE LA EDAD DE FERTILIDAD. AÑOS 76-01.*

*PAG 33-43.*

*B. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO  
RETROSPECTIVO DE LOS RESULTADOS DE LAS  
TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA EN  
LA PAZ. AÑOS 99-02.*

*B.1 ANALISIS DE LA CASUISTICA GENERAL POR EDADES.  
CASOS CON Y SIN GESTACION.*

*PAG 45-52.*

*B.2. EDAD DE LA MUJER. ESTUDIO COMPARATIVO EDAD-  
GESTACION.*

*PAG 53-54.*

*B.3. GESTACION SEGÚN EL NUMERO DE EMBRIONES  
TRANSFERIDOS.*

*PAG 55-57.*

*B.4. RESERVA OVARICA Y EDAD.*

*PAG 58-60.*



## VI. DISCUSION.

*PAG 61-71.*

## VII. CONCLUSIONES ANALISIS DEMOGRAFICO INE.

*PAG 72.*

## VIII. CONCLUSIONES. ANALISIS FIV-ICSI SERVICIO ESTERILIDAD DE LA PAZ.

*PAG 73-75.*

## IX. INDICE DE GRAFICAS.

*PAG 76-78.*

## X. INDICE DE TABLAS.

*PAG 79-80.*

## XI. BIBLIOGRAFIA.

*PAG 81-90.*







# I. INTRODUCCION:

El potencial reproductivo de la pareja, se encuentra lastrado por circunstancias patológicas generales y específicas; sociales, ambientales; particularmente éstas últimas en la época actual (1).

La fertilidad de la mujer necesariamente está referida al ciclo; que en un orden aproximado, se puede situar en un 30% con relaciones sexuales no protegidas. El índice acumulativo por año alcanza un valor aproximado del 90% de gestaciones. Resta por tanto un 10% de esterilidad probable; naturalmente sin valorar la esterilidad voluntaria (referida a la utilización de métodos anticonceptivos). Más específicamente en las parejas que padecen esterilidad real (involuntaria), se viene calculando entre el 12-14%. Esta cifra fácilmente se duplica cuando la referimos a mujeres comprendidas entre los 35-39 años. Esta edad en el momento actual ha adquirido una importante relevancia; puesto que los deseos de descendencia, se han aplazado hasta edades avanzadas, cuando no casi provectoras. Hoy en día, son mayoría las parejas que empiezan a pensar en formar una familia pasados los 30 años. De un modo teórico, se piensa que una tercera parte de los nacimientos se alcanzan a partir de los 30 años. A estas edades avanzadas (por encima de 35), la rentabilidad biológica tanto por déficit generativo, como por pérdidas fetales se encuentra muy disminuida.



## II. ESTADO ACTUAL.

### REVISION DE LA LITERATURA

### SOBRE ESTERILIDAD.

#### A. CONCEPTOS:

Conviene aclarar la terminología más habitualmente usada referida a la reproducción. Al respecto recogemos la propuesta de la "Sociedad Europea de Reproducción Humana y Embriología" (ESHRE 1996) (2).

- ♦ *Fecundidad*: es la capacidad para conseguir un feto viable a término, a partir de un ciclo menstrual; que se estima en un año o dos años, si se introduce el concepto de "esterilidad residual".
- ♦ *Fertilidad*: capacidad de conseguir un embarazo tras dos años de exposición al coito no protegido.
- ♦ *Esterilidad*: etimológicamente significa imposibilidad absoluta de proceso generativo de la pareja, a lo largo de toda su vida generativa. Es un término excesivamente absoluto, que no explica bien los problemas de relatividad de la fertilidad.



- ♦ *Infertilidad*: posibilidad de conseguir embarazos sin que lleguen a alcanzar la viabilidad. No es sinónima de hipofecundidad, que explica las pocas posibilidades de embarazo. En la práctica clínica esterilidad e infertilidad se aplican a menudo indistintamente; aunque implican causas etiológicas, y significados etimológicos diferentes.
- ♦ *Esterilidad residual o real actual*: se mide al cabo de los dos años, y sin protección. Este tipo de esterilidad sí que es necesario referirla a la edad; la mujer desea la descendencia tardíamente con respecto a la época óptima reproductiva, excluyendo voluntariamente las edades más fértiles (por debajo de los 30); encontrándose a los 40 sin hijos.

La edad entre los 30-40 años implica un riesgo de esterilidad de 6 a 8 veces superior a la fertilidad que se consigue en forma normal por debajo de los 25 años, óptimo para el proceso reproductivo de la mujer.

Los estadísticos de los distintos países demuestran claramente el drástico descenso de la fertilidad a edades entre 1-1.20 hijos/mujer y que se relaciona con el prolongamiento del intervalo de la edad media de la maternidad. Esto, debido a la mayor demanda de fertilidad en los centros especializados reclamando estudios diagnósticos y terapéuticos en edades más altas (5) (6).



## B. FRECUENCIA DE LA ESTERILIDAD Y RELACION CON LA EDAD:

La frecuencia de la esterilidad siempre se da en términos aproximados, y un tanto especulativos; debido a la dificultad de su estudio estadístico, basado en las encuestas de población, con diseño dispar, al tener que excluir necesariamente la esterilidad voluntaria, y con una metodología de encuesta de diversa eficacia. Además pocas veces se ha hecho referencia específica a la edad, variedades regionales, condiciones socioeconómicas y ambientales (4), (6).

La edad entre los 30-40 años implica un riesgo de esterilidad de 6 a 8 veces superior a la fertilidad que se consigue en torno a los 25 años, óptima para el proceso reproductivo en general.

Las estadísticas de los distintos países demuestran claramente el drástico descenso de la fertilidad a valores entre 1-1,20 hijos/mujer; y que se relacionan casi paralelamente con el incremento de la edad media de la maternidad. Esto lleva aparejado mayor demanda de fertilidad en los centros especializados, reclamando estudios diagnósticos y terapéuticos en edades poco aptas (5), (1).



## B. BIOLOGÍA DE LA REPRODUCCIÓN

### C. FERTILIDAD EN ESPAÑA:

Actualmente España es el país de la comunidad económica europea con tasas más bajas de fertilidad, alrededor de 1,2 hijos/mujer. Relacionado con los condicionantes mencionados; hedonismo, motivaciones económicas y otras, que retrasan la fertilidad a más allá de los 35 años. Todo ello independiente de la vida sexual activa que se inicia en edades más precoces, y sin la protección adecuada; con mayor tiempo de exposición a la infección genital; con endometritis, endometriosis, salpingitis (factor tubárico), etc.

Debemos establecer tres contextos:

- 1) Las variaciones y diferencias (algunas son constantes y fijas, y esto es así porque la menopausia se hace retrocediendo por diferencias en las latitudes geográficas).
- 2) Los mismos condicionantes que determinan la menopausia están involucrados en la depuración folicular: estado de vida, factores nutricionales, endocrinos, fertilidad (periodo, edad, primer parto, gemelos, etc.).
- 3) Factores genéticos relacionados con la supervivencia de los folículos primordiales y de la ovulación celular (27).



## D. BIOLOGIA DE LA REPRODUCCION:

### D.1. EDAD REPRODUCTIVA OVARICA:

Es un hecho notorio que la edad reproductiva ovárica viene dada por el decrecimiento cuantitativo y cualitativo de los folículos primordiales; cuya cantidad está predeterminada desde la época embrionaria. Existen curvas, como las de FADDY, que establecen gráficamente el máximo de folículos prenatales al nacimiento en  $1 \times 1.000.000$ ; iniciándose un descenso paulatino hacia la pubertad. El tiempo óptimo de fertilidad es hacia la edad de 18-31 años (500-400.000 folículos). El descenso se produce de forma sostenida entre los 32-36 años, para situarse a partir de ésta última edad y hasta los 41, en un descenso espectacular con cifras finales menores a 10.000 folículos finales. A partir de ésta última edad sólo se encuentran dotaciones residuales; con lo que el aborto, las alteraciones cromosómicas, y en general las pérdidas fetales, se hacen inversamente proporcionales a estos restos foliculares residuales (7), (10).

Debemos establecer tres conceptos:

- 1) Las variaciones y diferencias foliculares son constantes y fijas; y esto es así aunque la menopausia se haya retrasado por diferencias en las latitudes geográficas.
- 2) Los mismos componentes que determinan la menopausia están involucrados en la deplección folicular: estilo de vida, tabaco, malnutrición, anticonceptivos, fertilidad (paridad, edad, primer parto, gemelos dicigóticos).
- 3) Factores genéticos: reguladores de la supervivencia de los folículos primordiales, y de la apoptosis celular (27), (8).



## D.2. APOPTOSIS CELULAR:

Este concepto expresa biológicamente la "muerte celular programada" desde el desarrollo fetal, hasta establecerse el equilibrio de las poblaciones celulares del adulto; siendo muy evidente el decaer celular en el desarrollo folicular para la ovulación. La programación de la muerte celular se hace mucho más acusada en la perimenopausia, y en la menopausia misma. Así pues, la apoptosis indicativa del fallo ovárico perimenopáusico condiciona la reserva de ovocitos en la menopausia (8), (9).

Se ha descubierto en parte la complejidad y la intervención de la apoptosis en numerosos procesos biológicos, que afectan a volumen y peso ovárico, decreciente a medida que se acercan las épocas perimenopáusicas. No existe acuerdo universal respecto a la senescencia ovárica en los vertebrados, que como se sabe en muchos se produce un rápido episodio reproductivo y un temprano fallo y muerte reproductiva. En los mamíferos, lo más habitual es un declinar gradual de la fertilidad, a medida que avanza la edad (15) (33).

El ovario tiene programados sus ciclos, su cese menopáusico, e igual o similar la programación inicial puberal. El proceso de reclutamiento múltiple folicular, implica también atresias foliculares múltiples por ciclo; puesto que sólo el "folículo dominante" alcanza la madurez para la ovulación, mientras todos los demás fracasan (26). Es por lo tanto el ovario, de fertilidad programada con la edad de la mujer, el que envuelve todas las constantes endocrinas de la refractariedad; desde los feed-back positivos, hasta las roturas foliculares ovulatorias, y hasta la onda o pico secretor de LH (11).



### D.3. ENDOCRINOLOGIA Y EDAD REPRODUCTIVA:

En la deplección folicular ovárica progresiva hasta el límite de la edad reproductiva, está involucrado todo el eje hipotálamo-hipofiso-ovárico. La edad anatómica y biológica del ovario camina en paralelo; conduciendo al deterioro de la función fisiológica, hormonal y al declinar de la reserva ovárica folicular. Entre los 40-45 años, hay cambios clínicos básicos del hecho menstrual y de la fertilidad, si bien ésta última precede a las perturbaciones menstruales por algunos años. Todo esto se manifiesta con cambios "aparentemente escasos", pero muy demostrativos de la función menstrual (13).

Hay que destacar en el aspecto hormonal la elevación de la hormona FSH desde los inicios de la fase folicular, factor que está en la base del acortamiento clínico de los ciclos ováricos. Este dato precede a la menopausia clínica en varios años. Esta fase es de escasa fertilidad, con alternancia de ciclos ovulatorios con otros anovulatorios (3-5 años). La subida lenta de la FSH, cursa con una caída paralela del estradiol (14), (19).

Las etapas 3 y 4 se caracterizan por una producción de esteroides ováricos errática e irregular y por una elevación de FSH. La perimenopausia afecta estos dos estados, con etapa 3 hiperestrógena, hiperandrogénica y, desde luego, con ovulaciones. La secreción de LH es elevada en varias ocasiones por día, disminuyendo la fuerza de cada folículo, con ovulación cada cinco días o más tarde. También se notan otras características al disminuir de factores como la estrona, y de la LH, mientras puede permanecer un nivel de 10-15. (20)



El grupo SOULER (11), (12) propone seis estadios clasificatorios para esta edad, con fertilidad muy escasa. Esta clasificación es parecida a la de TANNER-MARSCHALL; resumidamente nos vamos a referir a los cinco primeros:

- Estadio 0 (25-29 años): normalidad reproductiva. Ciclos regulares de 28 días; FSH-LH-ESTRADIOL-PROGESTERONA normales.
- Estadio 1 (30-38 años): ciclos más irregulares y ovulaciones alternantes. Perdidas foliculares aceleradas; sin embargo FSH-LH-ESTRADIOL-PROGESTERONA ésta última en valores decrecientes pero en marco de fertilidad adecuada.
- Estadio 2 (39-43 años): ciclos irregulares; algún ciclo ovulatorio ocasional. FSH elevada, ESTRADIOL normal o alto, acelerado declinar de folículos primordiales, con alto grado de atresias y muy baja fertilidad.
- Estadio 3 (44-45 años): FSH muy alta; ESTRADIOL bajo; PROGESTERONA con valores anovulatorios. Predominio de folículos atrésicos.
- Etapa 4 (por encima de éstas últimas edades): cese de la ovulación, con folículos persistentes.

Las etapas 3 y 4 se caracterizan por una producción esteroidea ovárica errática e irregular; y paulatino ascenso de FSH. La perimenopausia abarca estas dos etapas, con hipo o hiperestronismo, hipergonadotropismo; y desde luego sin ovulaciones. La secreción de LH es dispar; en raras ocasiones podría desencadenar la rotura de algún folículo, con ovocito poco apto para la fecundación. También se nota como característico el decrecimiento de factores como la inhibina, y de la IGF-1; mientras puede permanecer sin cambios el IGF-2 (29).



Los tests funcionales con factor liberador GnRH, informan de la variación de la pulsatilidad de la liberación FSH/LH. Al tercer día del ciclo las mujeres de 40 o más años, tienen valores de FSH superiores a 10mU/ml; y fuertes respuestas de FSH a la administración del factor liberador gonadotropo (GnRH). Aparentemente la elevación de la FSH, es la consecuencia de la no-realización del "feed-back" ovárico. Para estas pacientes en esta situación límite hormonal, necesitan de la utilización de mayores dosis de análogos de gonadotropinas para la realización de FIV. En resumen, el fallo ovárico se anuncia por la elevación básicamente de la FSH, y el descenso del E2; y cabe decir que estas mujeres son poco aptas para las técnicas de reproducción asistida por las técnicas no mejoradas (por la utilización de altas dosis).

#### D.4. ESTUDIO DE LA RESERVA OVARICA FOLICULAR:

Los estudios hormonales gonadotropos antes citados, pueden y deben complementarse con las exploraciones ecográficas (10), que ponen de manifiesto las características de los folículos, número y presencia de los folículos persistentes, así como las atresias de los mismos. Entre los 20-25 años los folículos normales son múltiples, y escasas las atresias. La regresión folicular empieza a hacerse evidente a partir de los 30, y va aumentando con la edad; hasta alcanzar un máximo en torno a los 40 (cuando las atresias predominan sobre todo lo demás). La disminución del número de folículos primordiales, es muy marcada en torno a los 35 años; también lo hace la calidad de los ovocitos, que en sus aspectos finales madurativos condicionan un incremento de las enfermedades genéticas (sobre todo a los 36-41).



A partir de los 36 teóricamente se dice que la fertilidad se ha reducido a menos de la mitad; sobre todo si se compara con las edades óptimas para la reproducción. Hormonalmente estos folículos denotan incremento de la FSH intrafolicular (28), y paralelo descenso de la inhibina, lo cual es más evidente en los folículos atrésicos. Este carácter hormonal se ha observado para estas edades menos aptas para la fecundación, en los folículos aspirados para la FIV. En estas edades el RIA ha demostrado una mayor tasa de FSH, y menor componente de inhibina. El número de folículos que restan va a oscilar entre 200-300.000(27).

#### Características ECOGRAFICAS:

- Los folículos antrales muestran unas dimensiones de 2-5mm. Si se inicia la estimulación con gonadotropinas, la respuesta numérica folicular es escasa, y los casos de cancelación numerosos. Las estadísticas a menudo revelan porcentajes de éxitos gestacionales viables del 5-8%.
- La relación de la medición de folículos antrales y los valores FSH-inhibina, constituyen un elemento pronóstico de la viabilidad de la estimulación; y por tanto son predictivos de fracasos con más valor que la práctica de test aislados. Así valores de FSH > o iguales a 11mU/ml, y folículos antrales basales entre 2-5mm ecográficos, obtienen gestaciones entre un 4-8%.



#### D.5. GENETICA Y EDAD DEL OVOCITO:

Son numerosos los autores que consideran que la mayoría de los embarazos perdidos por aborto, están determinados por las malformaciones cromosómicas fetales incompatibles con la vida (23) (24). Los déficits genéticos de los gametos pueden motivar pérdidas tempranas, o muy precoces; que no llegan a detectarse como abortos, particularmente en todas las mujeres de edad avanzada. Está demostrado que los abortos de origen genético se incrementan con la edad de la mujer; fenómenos como la no disyunción (20) (21), durante la fase de reasunción de la meiosis del ovocito, siguen una marcha en ascenso paralelo con la edad (dando lugar a la aparición de trisomías, polimalformaciones...).

Para predecir la edad ovárica (18) se han realizado serios intentos; como son el estudio de marcadores biológicos (determinación de FSH). La apoptosis se ha propuesto como el mejor detector de la "edad ovárica". El estudio de células muertas alrededor del ovocito sólo se acepta con reservas; sin embargo, la edad de la menopausia parece el más adecuado marcador biológico cronológico, como lo demuestra la medicina basada en la evidencia. Las evidencias genéticas marcan la edad ovárica; y en este sentido, la tendencia familiar a la presentación uniforme de la menopausia, indica que existen similares componentes genéticos y variantes genéticas. Para muchas poblaciones, la infertilidad por abortos es habitual; desde el último nacimiento y a partir de los 40 años. Los factores variantes del inicio del envejecimiento ovárico, son muchos y diversos; entre los más limitantes se encuentra el tabaco. Hay otras múltiples razones para suponer que el modelo genético, inherente a la edad en el determinismo de la menopausia, es multifactorial (16) (17).



Se describen tres diferentes modelos genéticos implicados en la infertilidad, y cada gen puede coincidir con dos tipos de alelos de los padres; uno que predispone a la edad temprana de la menopausia, y otro a la tardía. La frecuencia de ambos tipos de alelos es similar. La interacción entre los alelos para producir fenotipos, es estrictamente aditiva; ya que los genes se transportan en diversos cromosomas, y se segregan o muestran con una relativa independencia unos de otros. Dado que cada gen está representado por dos alelos, y cada alelo tiene una cambiante codificación en la menopausia temprana y en la tardía; sucederían muy diversas combinaciones, a las que contribuyen por igual genéticamente los padres (31).

La problemática general referida a la edad, podría resolverse con el primer "mapa genético", usando el sistema de determinación de PCR; sobre un panel gráfico de hibridación (*Person et al*). El futuro requerirá la colaboración entre genetistas moleculares expertos en infraestructura, ginecólogos con interés en ahondar en los conocimientos sobre edad ovárica, y epidemiólogos o analistas poblacionales.



#### D.6. NO DISYUNCION Y EDAD DEL OVOCITO:

Casi todos los autores que estudian la epidemiología de la fertilidad de los países desarrollados, especifican que las edades hace no muchos años más habituales de la reproducción se han desplazado; de alrededor de los 25 años, a más de los 30 años (23).

Los efectos de la edad sobre la ovogénesis, hacen que los errores cromosómicos del ovocito sean más frecuentes. La alteración en las fases de división del proceso meiótico (no-disyunción), es un hecho muy frecuente en la ovogénesis; al contrario de lo que sucede en el proceso continuo de la espermatogénesis, resultando incuestionable el papel que la edad materna juega en las trisomías (24).

La no-disyunción de la ovogénesis puede arrancar desde la fase "S", del ovario embrionario prenatal; llegando a la profase I (apareamiento entre homólogos). El paso a la fase G2 abarca más de una década postnatal, y de ésta hasta la meiosis (fase M). Se requiere del crecimiento del ovocito, y de la maduración de su citoplasma, para completar la meiosis. En el medio del ciclo, la LH reasume con su pico secretor la maduración del ovocito dentro del folículo de De-Graaf; haciéndolo progresar a la fase G2 a través de la meiosis reduccional, separando los cromosomas homólogos y haciendo una progresión rápida (en horas), a la metafase II. Resumiendo la fase prenatal dura meses, la postnatal décadas, la postpuberal (ciclos) horas. Hay una correlación entre la edad y la no-disyunción evidente; como es claramente detectada en las trisomías 16, 18, y 21, aunque el tipo de alteración difiere según cada tipo de cromosoma.



## D.7. ENVEJECIMIENTO OVARICO Y DISFUNCION MITOCONDRIAL:

Actualmente se discute el papel del DNA mitocondrial y su disfunción con el envejecimiento ovárico motivado por la edad. El proceso de la ovogénesis está implicado en la transmisión, posible selección, y ampliación clonal del genoma mitocondrial; pareciendo existir evidencias de interactividad a lo largo de toda la vida cíclica genital (23) (24). La pérdida de fertilidad de los ovocitos que precede a la menopausia, se describe como "oopausia"; lo cual se ha constatado en programas de donaciones de ovocitos, con repetidos fallos en la clonación según la edad. La edad del ovocito, mitocondrias, apoptosis, atresias foliculares, marcha al unísono casi siempre con la edad de la mujer; como ya hemos expuesto de los 7 millones de folículos fetales, el decrecimiento al nacer ha de fijarlos numéricamente en 2 millones, para en la pubertad oscilar de 0,5-1 millón (25).

Todos los signos tempranos de degeneración nuclear, daño citoplásmico mitocondrial, vacuolización, hialinización del retículo endoplasmático y atresia folicular, están acrecentados en torno a los 40 años. En la mujer joven la fase de "reclutamiento folicular" puede durar de 5-15 días; para la mujer de 40 años esta fase está reducida a 1-2 días. Las atresias foliculares desde la época temprana deben de considerarse como un mecanismo de eliminación de mitocondrias defectuosas; y es probablemente correcta la hipótesis de que la clave de las atresias ovocíticas, está ligada al papel central de las mitocondrias en el inicio de la apoptosis.



Está bien establecido el hallazgo de altos niveles de factores de delección de los ovocitos en mujeres añosas. Recientes investigaciones llaman la atención sobre el riesgo de aneuploidías para gestaciones en mujeres con signos de "reserva folicular ovárica" baja; y valores de FSH en límites elevados y mayores de 12mU/ml. Paralelamente estos casos muestran alta incidencia de síndrome de Down. También se ha estudiado la relación de aneuploidías/FSH alta/estradiol bajo con abortos espontáneos, observando el paralelismo real con éstas edades límites. Por todo esto se aconseja en FIV recurrir a los programas de donaciones de ovocitos cuando se dan éstas circunstancias desfavorables (30).

Recientes estudios empleando "técnicas de fluorescencias e hibridación in situ" (FISH) preimplantatorias, demuestran que las aneuploidías son más frecuentes en las mujeres mayores de 40 años. Motivo por el cual se está indicando dichas técnicas para todas ellas, con carácter obligatorio; a fin de evitar tanto las pérdidas por aborto espontáneo, como las repercusiones genéticas.



## E. DISMINUCION DE LA FERTILIDAD POR ABORTO:

Recientes estudios epidemiológicos Europeos, ponen en relación las pérdidas fetales con la edad. Demográficamente, se mide "fecundidad" como el primer componente de la fecundabilidad; definible ésta como probabilidad cíclica de vida fecunda de una pareja que cohabita con experiencia de embarazo (3).

El segundo componente de la fecundidad se expresa por las pérdidas fetales antes de término gestacional; bien sea por abortos tardíos, malformaciones congénitas incompatibles con la vida, parto inmaduro, y probabilidad en general de muerte fetal antes del nacimiento (2).

El problema para medir la fecundabilidad por pérdida fetal, es que pueden existir dificultades de detectar en las primeras semanas la gestación establecida; sin recurrir a métodos invasivos. Por ejemplo, la positividad de la hCG no se detecta hasta pasados 10-14 días de la concepción; tiempo de máximo riesgo de aborto precoz. El aborto precoz es habitualmente producido por alteraciones embrionarias de causa genética; que aparecen habitualmente en torno a los 40 años. Diversos estudios multicéntricos muestran que para 1000 embarazos, hay 150 pérdidas fetales en el sumatorio de todas las edades consideradas; pero con un pico alto significativo en relación con la edad igual o mayor a 40 años, en torno al 40%.



La edad específica del inicio del declinar de la fecundabilidad, no es definible con certeza para Holman y col, debido a las pérdidas embrionarias precoces tan difícilmente detectables con carácter absoluto. Recientemente para el departamento de epidemiología Danés (año 2000), demuestran que en general para la suma de todas las edades, el embarazo no llega a término en el 13,5% de todas. Sin embargo a la edad de 42 años, la mitad de los embarazos terminan en pérdidas fetales. El riesgo de pérdidas fetales en mujeres entre los 20-24 años, fue de 8,9%; produciéndose hasta un incremento de hasta el 74% en mujeres de 45 años. El riesgo de aborto espontáneo está claramente incrementado de manera paralela con la edad; pero no sólo el aborto, sino también otras patologías de la gestación, tales como el ectópico.

En resumen las conclusiones de este grupo Danés son que por encima de los treinta años, la historia reproductiva de éstas mujeres está plagada de gestaciones fallidas. Por lo que interesaría aconsejar, cuando no planificar, la fertilidad a edades más anteriores a las que actualmente son más habituales.

Este estudio Danés abarca los periodos del año 78 al 99, y se refiere a 634.272 mujeres. Sobre éste número acaecieron 1.222.546 embarazos; de los que 126.673 finalizaron por pérdidas fetales, 285.022 con aborto inducido, y 809.762 con parto de feto a término y vivo. El primer riesgo de pérdida fetal por la edad materna se inicia significativamente a los 35 años; y se incrementa año tras año hasta los 40; para tener otro fuerte escalón a los 42 años. La quinta parte de los embarazos para las mujeres mayores de 35 años, terminaron en aborto o muerte fetal tardía; antes de la 28 semana. Estos valores se incrementan al 54,2%, para edades iguales o mayores de 42.



Por lo tanto, el incremento de gestaciones a altas edades, debe de ser incluible como factores de riesgo indudables. Sobre abortos de mujeres hospitalizadas, se puede concluir según estudios:

- 20-24 años: 11,1% abortos.
- 25-29 años: 11,9% abortos.
- 30-34 años: 15% abortos.
- 35-39 años: 24,6% abortos.
- 40 años: 51% de abortos.

El aborto de repetición implica riesgo incrementado siempre, una vez que se ha producido en más de dos ocasiones, a todas las edades de la mujer. En la mujer de 40 años el componente genético está presente con gran asiduidad (2) (3).

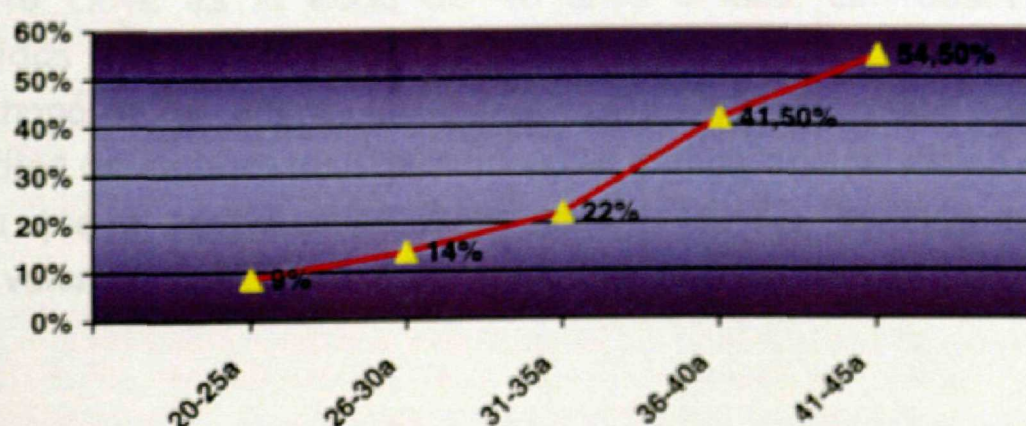


FIG. 1: EDAD Y PORCENTAJE DE ABORTOS.

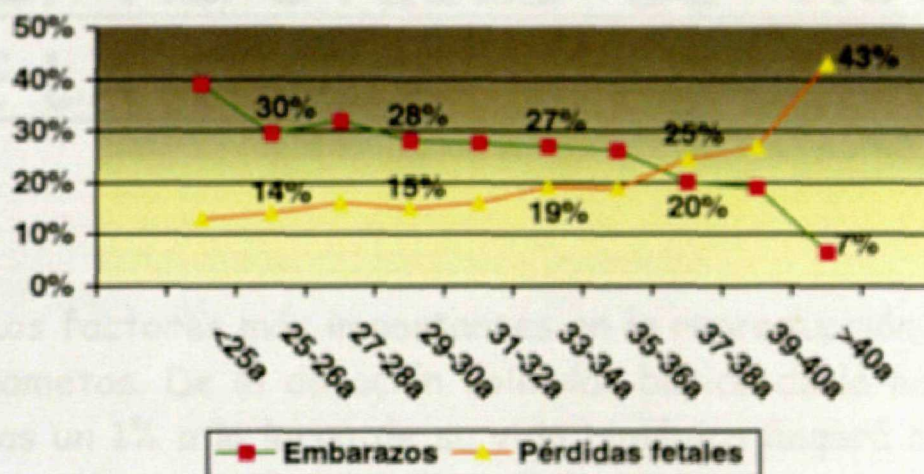


## F. EFECTOS DE LA EDAD EN REPRODUCCION ASISTIDA:

El grupo pionero de Europa en la reproducción asistida (FIV), es el de la unidad de fertilidad de Oxford; que analiza sistemáticamente por años la incidencia de embarazos, y diversos eventos como: abortos, ectópicos, etc, desde 1987 a 1999 (32).

Sobre un total de 2047 gestaciones obtienen un 82,2% de nacidos vivos, el resto se pierde por abortos, ectópicos, y partos inmaduros. Particularmente hacen el análisis comparativo gráficamente, sobre los efectos de la edad en los nacimientos vivos y pérdidas fetales. Del análisis de las curvas, se deduce que los máximos se sitúan hasta los 34 años; comenzando el descenso de gestaciones a partir de los 35 años, momento en el cual se cruza con el incremento de las pérdidas (por abortos, etc). Otro momento clave es la edad de 40 años o más, con descensos sostenidos y paulatinos que se sitúan a partir de éstas edades perimenopáusicas entre un 5-6%. Este "efecto edad" sobre promedios de embarazos y pérdidas, se demuestra muy bien en la gráfica que a continuación ilustramos (FIG 2); llegando en su final a valores superiores al 50%, en cuanto a pérdidas.





**FIG 2.** Edad y porcentaje de embarazos (en verde) y pérdidas fetales (en rojo). Según la Unidad de Fertilidad y Reproducción asistida de Oxford.

Entre los diversos grupos Españoles de reproducción asistida, vamos a citar el Hospital de La Fe de Valencia. Este grupo analiza IAC (inseminación artificial conyugal) y FIV, según grupos de tratamiento y edad. La tasa de gestaciones disminuye entre 3,8%-14,3% para mujeres alrededor de los 40 años. La tasa de nacidos vivos para éstas edades, tanto en FIV como en ICSI, oscila del 7-9%; con pérdidas por aborto entre el 35-50% aproximadamente. El riesgo para los recién nacidos de anomalías congénitas, es del 5,7%; mientras que el riesgo de cromosomopatía mayores de 2,83%.



### III. HIPOTESIS DE TRABAJO DE LA TESIS:

Los factores más importantes en la reproducción humana son los gametos. De la dotación folicular básica de la niña al nacer, apenas un 1% a lo largo de su vida biológica llegará a alcanzar la maduración completa. Existen evidencias ecográficas e histológicas, que señalan los 37 años como edad crítica hacia la perimenopausia. Entre los 40-45 años la fertilidad desciende drásticamente; a la vez que se incrementa la tasa de abortos y genopatías (supera el 50%).

Hoy en día se tiende a tener hijos a edades más tardías (por motivaciones socio-económicas); lo que lleva aparejado una mayor regresividad folicular, con disminución numérica de folículos, así como de la calidad de su contenido ovocítico. Estos factores los estudiaremos a continuación, en las distintas variables analizadas retrospectivamente, con las técnicas de reproducción asistida.

Las técnicas de reproducción asistida, que sin duda han significado un importante avance en el campo de la fertilidad, no dan soluciones realistas a estos impedimentos biológicos; y plantean cuál es la edad límite para una mejor fertilidad, tanto para el padre, como para la madre.



## IV. MATERIAL Y METODO

Los estudios epidemiológicos recientes de grupos Daneses (2) y Españoles (1) en estos últimos años, y de otros países Europeos (5) y Americanos (16,18), avalan estadísticamente el incremento de riesgos genéticos, abortos, y ectópicos; que se multiplican con edades en torno a la premenopausia. En el momento actual, es preciso poner unos límites razonables a los intentos de fertilidad por técnicas de reproducción asistida; que podría muy bien fijarse según la edad (que es el mejor efector biológico).

Nuestra hipótesis de trabajo de la tesis es doble:

1. Se ha producido un claro desplazamiento del deseo de descendencia a edades más tardías; al estar también la edad al matrimonio claramente retrasada, como vamos a demostrar.
2. Los resultados en FIV-ICSI son peores cuanto mayor es la edad: estudio analítico retrospectivo del conjunto de pacientes de esterilidad tratadas en los años 99-02 por las técnicas FIV-ICSI.

### Objetivos:

- i. Desplazamiento de la edad de la fertilidad a edades menos aptas: obtuvimos la información de los matrimonios y edad de la mujer al primer hijo del INE.
- ii. Gestaciones conseguidas con las técnicas de FIV-ICSI, en función de la edad de la mujer.
- iii. Gestación única o múltiple obtenida por dichas técnicas.
- iv. Éxitos gestacionales obtenidos en primer, segundo, tercer ciclo FIV-ICSI.
- v. Gestación y número de embriones transferidos, por dichas técnicas.



## IV. MATERIAL Y METODO:

Para desarrollar nuestra primera idea de la tesis, obtuvimos la información de los boletines estadísticos de partos y matrimonios, que cumplimentan las personas en el Registro Civil de cada municipio; y que, mensualmente, se envían a la Delegación Provincial del Instituto Nacional de Estadística (INE). Dado que no se disponía de toda la información para el año 2001, se ha tomado una estimación aproximada para dicho año. Los valores estadísticos recibidos corresponden a los nacimientos y matrimonios hasta el 31/dic/2000; mientras que para el 2001 sólo se recibieron datos hasta Septiembre. ( *TABLA 1* ).

	NACIMIENTOS	MATRIMONIO S	TASA BRUTA DE NATALIDAD	TASA GENERAL DE FECUNDIDAD	EDAD AL PRIMER HIJO	INDICE SINTETICO DE FECUNDIDAD
1.980	73.485	26.697	15,65%	62,13%	25,5	2,08
1.981	70.121	23.502	14,67%	58,02%	25,66	1,94
1.982	66.642	24.668	13,87%	54,72%	25,79	1,83
1.983	61.718	24.838	12,80%	50,89%	25,88	1,68
1.984	60.554	24.095	12,50%	49,04%	26,07	1,63
1.985	58.004	23.522	11,91%	46,49%	26,24	1,55
1.986	55.496	24.844	11,37%	44,12%	26,21	1,46
1.987	54.150	25.260	11,04%	42,54%	26,41	1,41
1.988	52.433	25.536	10,58%	40,38%	26,56	1,34
1.989	51.961	25.938	10,38%	39,11%	26,91	1,31
1.990	50.919	26.305	10,12%	37,72%	27,25	1,27
1.991	50.209	26.470	9,93%	36,72%	27,54	1,23
1.992	51.214	26.170	10,17%	37,22%	27,97	1,25
1.993	49.986	24.352	9,90%	35,99%	28,33	1,21
1.994	48.132	23.874	9,51%	34,45%	28,72	1,16
1.995	47.448	23.773	9,35%	33,82%	29,12	1,13
1.996	47.928	22.707	9,42%	34,10%	29,47	1,13
1.997	49.232	23.149	9,65%	35%	29,66	1,15
1.998	49.924	25.109	9,66%	35,22%	29,91	1,15
1.999	52.482	25.098	10,26%	37,66%	30,07	1,22
2.000	56.803	25.444	11,14%	41,15%	30,09	1,33

*TABLA 1.* Resumen demográfico del 80 al 2000. INE. No se incluyen valores desde 1975 (nacimientos superiores a 91.00 y más de 34.000 matrimonios). Datos de la CAAM.



*VARIABLES* analizadas en nuestra primera parte de la tesis:

- a) *TASA BRUTA DE NATALIDAD*: nacidos vivos por mil habitantes.
- b) *TASA GENERAL DE FECUNDIDAD*: nacidos vivos por cada mil mujeres en edad de procrear (entre 15-49 años).
- c) *INDICE SINTETICO DE FERTILIDAD*: número medio de hijos por mujer, a partir de las tasas de fecundidad. Es una estimación del número medio de hijos que tendría una mujer, durante su teórica vida fértil (15-49 años); si en cada edad tuviera el mismo comportamiento que actualmente presentan las mujeres que tienen esa edad.
- d) *NACIMIENTOS SEGÚN GRUPOS DE EDAD*: considerando los nacimientos entre 1980-2000; y con un decalaje de estudio de 5 en 5 años. Así se demuestra porcentualmente el descenso acusado de la natalidad con la edad; esto puede motivar una mayor consulta de esterilidad, al rechazar la edad para la descendencia en la población general.
- e) *EDAD AL MATRIMONIO*: en el año 99 y en el 2000, para mujeres de 15-50 años (con decalaje de 4 en 4 años). Número total de mujeres 23.911 y 22.586, respectivamente.
- f) *EDAD A LA QUE SE TIENE EL PRIMER HIJO*: en el año 2000. Muestra 24.778.
- g) *ANALISIS GENERAL DE LA FERTILIDAD EN ESPAÑA*: entre 15-49 años, según hayan tenido hijos espontáneamente, o necesitaran algún tipo de tratamiento.
- h) *ESTUDIO COMPARATIVO DE EDAD MATRIMONIAL Y PRIMER HIJO*: para dos grupos de mujeres, entre 25-29 años y 30-34 años.



Para desarrollar nuestra segunda hipótesis de la tesis (la edad como determinante del éxito o fracaso de las técnicas de FIV-ICSI); realizamos un análisis retrospectivo del conjunto de pacientes estériles, que demandaban asistencia FIV-ICSI, entre los años 99-02. La muestra fue de 500 mujeres, sobre 610 ciclos. Se consiguieron 157 embarazos viables, y cuatro ectópicos.

#### *VARIABLES analizadas:*

- a) *ANÁLISIS DE LA CASUÍSTICA GENERAL POR EDADES:* casos con y sin gestación.
- b) *DISTRIBUCIÓN POR EDADES SEGÚN GESTACIÓN, Y NO GESTACIÓN.*
- c) *PROMEDIOS DE EDAD, CAUSAS DE ESTERILIDAD Y GESTACIÓN.*
- d) *GESTACIONES Y EDAD. ESTUDIO COMPARATIVO, SEGÚN LA TÉCNICA EMPLEADA (FIV-ICSI).*
- e) *ÉXITOS GESTACIONALES EN PRIMERO, SEGUNDO, TERCER INTENTO.*
- f) *GESTACIÓN MÚLTIPLE O ÚNICA OBTENIDAS MEDIANTE LAS TÉCNICAS FIV-ICSI.*
- g) *GESTACIÓN Y CICLOS PUNCIÓNADOS* (sobre 630 ciclos puncionados).
- h) *ESTUDIO ESTADÍSTICO COMPARATIVO ENTRE GESTANTES Y NO GESTANTES:* según dos grupos de edad, 28-35 años y 36-43 años.
- i) *PORCENTAJE DE GESTACIONES Y EDAD:* para grupos de edad de 23-29 años, 30-36 años y 37-43 años.
- j) *GESTACIONES SEGÚN EL NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS.*
- k) *EDAD Y GESTACION CON TRANSFERENCIA DE UN SOLO EMBRIÓN.*



- l) *TRANSFERENCIA DE EMBRIONES*: según grupos de edad; hasta 35 años, y 36 o más años.
- m) *RESERVA OVÁRICA Y EDAD*: recogida de ovocitos (cero, uno, dos, tres o más), en función de la edad de la mujer (menos de 35 años y 36 o más).
- n) *PORCENTAJE DE FERTILIZACIONES EN MUJERES QUE NO GESTARON EN RELACION CON LA EDAD*: para grupos de edades de menos de 35 años, y de 36 o más.

La edad es quizá el factor más importante y determinante del pronóstico y éxito, de las formas de reproducción asistida. La reserva ovárica y folicular decrece con la edad, como ya hemos dicho.

La selección folicular para la fertilidad es un proceso esencial y complejo, que paulatinamente se inicia desde la vida fetal; y se va entorpeciendo a medida que se acerca la menopausia. Como hemos señalado bibliográficamente, no sólo el número de ovocitos, sino también la calidad empeora con la edad.

Edades tope: poner el límite es desde siempre cuestión debatida. A partir de los 36 años el descenso de la esterilidad voluntaria e involuntaria es un hecho demostrado, al comparar con las encuestas anteriormente analizadas del INE; además aumentan el riesgo de cromosomopatías y pérdidas fetales (aborto).



Fallo ovárico oculto: es una situación conocida, relacionada con la caída de la "reserva ovárica". Se han estandarizado pruebas de desigual valor; si bien remarcando todas ellas siempre que la prevalencia de la baja reserva ovárica, marcha paralela con la edad, y que en general es seguida por un incremento de los valores FSH. La edad y los valores de FSH y E2, son los parámetros básicos que han servido en el Servicio de Esterilidad de La Paz, para introducir a las candidatas a tratamiento (FIV-ICSI) en las listas de espera. La determinación de FSH-E2 se ha realizado entre el 2º y 4º día del ciclo; particularmente repetida a las mujeres de más de 36 años. En principio 40 años o más de edad, y valores de FSH superiores a 12 mU/ml repetidas en dos ocasiones, resultan excluyentes de nuestra lista de espera.

#### *CARACTERISTICAS DEL MATERIAL ANALIZADO EN EL SERVICIO DE ESTERILIDAD (FIV-ICSI):*

Se han incluido solamente las parejas con estudio completo, que constan en la base de datos del ordenador del Servicio de Esterilidad de La Paz:

- Historia clínica resumida: que parte de la edad, situación hormonal gonadotropa y esteroidea, valoración seminal del varón, y valoración por factores responsables de la esterilidad.
- El protocolo de estimulación se ha realizado básicamente por medio de gonadotropinas. Previamente a la estimulación se realiza frenaje hipofisario mediante análogos, bien por inhalación, o bien por inyectable.



- El producto de la estimulación gonadotropa utilizado, han sido sustancias que contienen FSH pura, y en más del 50% se ha recurrido a las más modernas gonadotropinas recombinantes (alfa o beta).
- La adición de gonadotropina coriónica (hCG), básica para la finalización madurativa folicular, se ha realizado al finalizar la terapéutica FSH.
- Los controles de la estimulación, partiendo de un nivel de E2 basal bajo ( $<50$  pgr/ml), se han realizado mediante ecografías y determinaciones por RIA de E2. En la valoración ecográfica para el estudio madurativo folicular, se ha tenido en cuenta el número de folículos; así como su diámetro (máximo para la administración de hCG de 18-19mm).
- 36 horas después de la administración de la hCG, se realizó la punción folicular.
- Simultáneamente con la punción se valora el número de ovocitos totales, maduros e inmaduros, fecundables; descartándose los fracturados, y los anómalos.
- Inyección de un espermatozoide o ICSI de todos los ovocitos que se consideren fecundables.
- El laboratorio hace el estudio de los embriones; eligiendo los que cree más adecuados para la transferencia, y separa los sobrantes para la congelación.
- Transferencia de embriones: se ha transferido entre uno, y hasta un máximo de cuatro. Lo más habitual han sido dos y tres; aunque dado el alto promedio de edad de las mujeres, en la mayoría de los casos hemos transferido tres.



## *METODO ESTADISTICO:*

El circuito de información para desarrollar nuestra primera idea de la tesis, procede de los boletines estadísticos que cumplimentan los matrimonios, en el momento de inscribir los siguientes eventos: edad matrimonial, nacimientos en los municipios. Dichos eventos son enviados a la delegación provincial del Instituto Nacional de Estadística (INE); tanto a nivel nacional, como en la Comunidad de Madrid. Todos los boletines y tablas realizadas, corresponden a matrimonios y nacimientos hasta los años 2000-2001; valorando desde 1980 para poder llegar a calcular la tasa bruta de natalidad, tasa general de fecundidad, edad matrimonial y edad media de la madre al primer hijo.

Se realizó una encuesta de fecundidad. Dicha encuesta consiste en un cuestionario de hogar por cada vivienda de la muestra (16.000 hogares pertenecientes a 966 secciones); que rellenaron de forma voluntaria las mujeres en edad fértil (15 a 49 años), referente sólo a la fecundidad: número de hijos, tratamientos de fertilidad o no. La investigación va dirigida a las familias entre Noviembre del 98 y Febrero del 99; y continúa la serie de encuestas de este tipo, que tuvieron lugar entre 1977 y 1985. El muestreo ha sido trietápico: las unidades de la primera etapa son los 16.000 hogares, las unidades de la segunda etapa son las viviendas familiares, mientras que las de la tercera etapa son las mujeres de 15-49 años (7749).



El análisis retrospectivo del Servicio de Esterilidad (años 99-02) abarca 500 mujeres, sobre las cuales se han realizado 640 ciclos. Consideramos de forma especial dos grupos de mujeres: gestantes, con embarazo teóricamente viable, y no gestantes; con referencia especial a la edad en las que se les aplicó las técnicas FIV-ICSI, y realizando revisión sistemática en la historia clínica de todas las variables que hemos estudiado.

## **ESTADISTICA ANALITICA:**

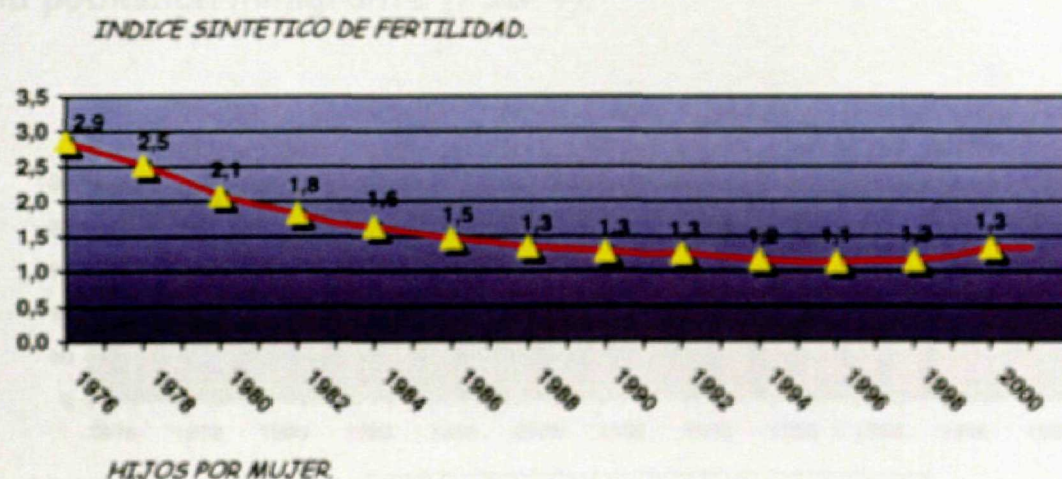
La comparación de frecuencias se realizó mediante la aplicación del test de la chi-cuadrado. Cuando la tabla fue de 2x2 (un grado de libertad) o el número absoluto de casos en algún grupo fue inferior a cinco, se aplicó la corrección de Yates.

Los valores de Chi-cuadrado se contrastaron, para considerar o no significativas las diferencias; con los datos de las tablas científicas DOCUMENTA GEYGI. Se consideraron valores estadísticamente significativos aquellos en que la p fuera inferior a 0,05.



## V. RESULTADOS.

### A. DESPLAZAMIENTO DE LA EDAD DE LA FERTILIDAD DESDE EL AÑO 76-01. RESULTADOS:



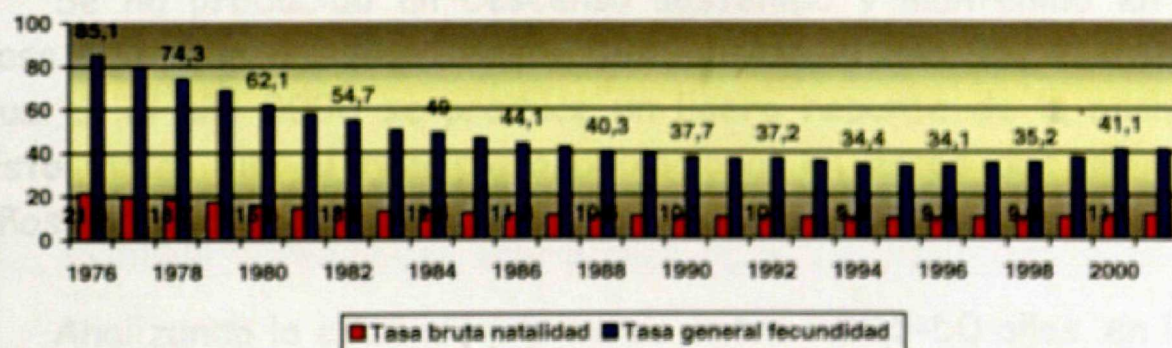
*FIG 3. INDICE SINTETICO DE FERTILIDAD. Se toma como estimación del año 2001 los últimos 12 meses de los que se tiene información (INE).*

Este índice muestra el descenso paulatino y decidido desde el año 76, que empieza con 2,8 y a partir de los años 90 se fija en el 1,2; para descender durante 5 años más a poco más de 1,1; iniciándose un pequeño repunte en los años 2000 y 2001 (alcanza valores de 1,3).



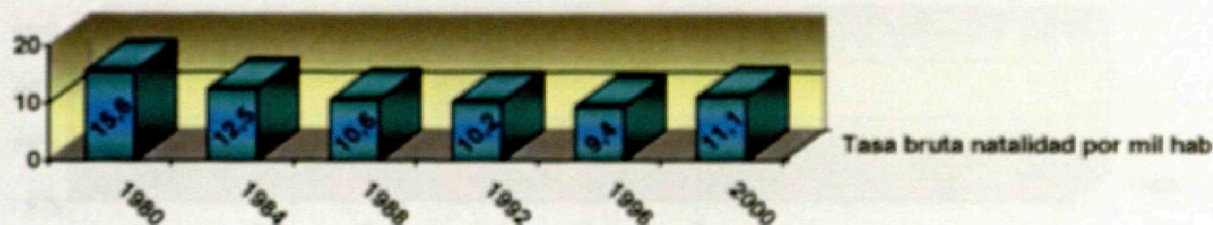
Paralelamente y de forma más suave, marcha la tasa bruta de natalidad, que es la referida a nacidos vivos por cada mil habitantes; como veremos en otra gráfica que voy a ilustrar. También la tasa general de fecundidad expresa los nacidos vivos, por cada mil mujeres en edad de procrear; considerando como tal los 15-49 años.

Tasa bruta de natalidad: ha descendido drásticamente desde el año 76. En los últimos dos años, se ha producido un pequeño repunte de la misma, debido al mayor deseo de descendencia de la población inmigrante (*FIG 4*).



*FIG 4: ambas tasas (bruta y general) expresan en su paulatino descenso hasta los años 2000-2001, el reemplazo generacional insuficiente por menor fertilidad.*





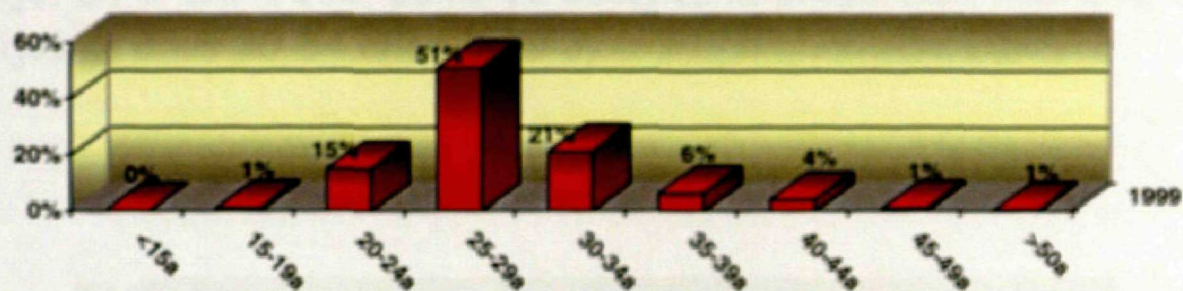
**FIG 5** Indicador demográfico de residentes de la CAAM de 1980 al 2000. Según datos estimados (INE). Evolución de la tasa bruta de natalidad (expresa los nacidos vivos por mil habitantes) del año 80 al 2000.

Se ha producido un descenso sostenido y mantenido en la tasa bruta de natalidad desde 1980 hasta el año 96, mientras que en el año 2000 se produce un ligero repunte de la misma. Esto indica que el reemplazo poblacional en éstos dos últimos años ha mejorado (FIG 5).

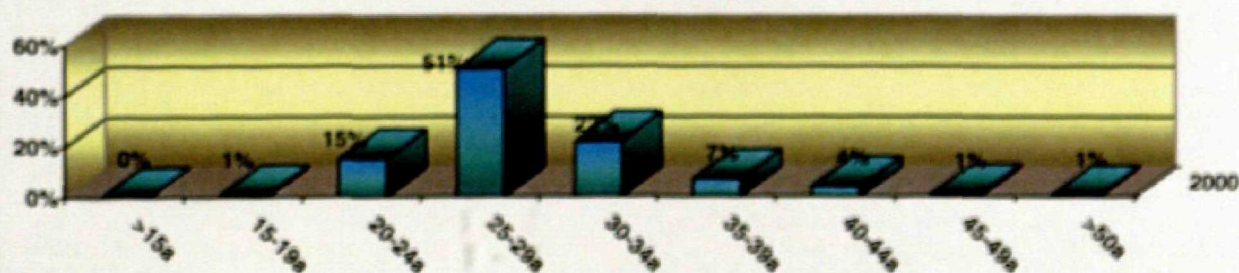
Analizando la edad al matrimonio entre los 15-50 años, en los años 99-00, para un número total de mujeres de 23.911 y de 22.586 respectivamente; con un decalaje de 4 en 4 años hasta los 50. La edad al matrimonio está claramente retrasada; con lo que se retrasa también el deseo de descendencia como veremos (FIG 6).

Se han producido pequeños incrementos en la edad de matrimonio para todas las edades desde el año 97 al 2000 (FIG 6 y 7). Así en torno a los 25-29 años se acumula el 50.7% de los matrimonios. La edad de la mujer al momento de casarse se retrasa ya desde el año 1973 hasta el año actual y en los últimos diez años ha crecido en casi dos años (INE).





**FIG 6.** Proporción de mujeres y edad al matrimonio en el año 99; desde menos de 15 a >50 años. Número total de mujeres 23.911.

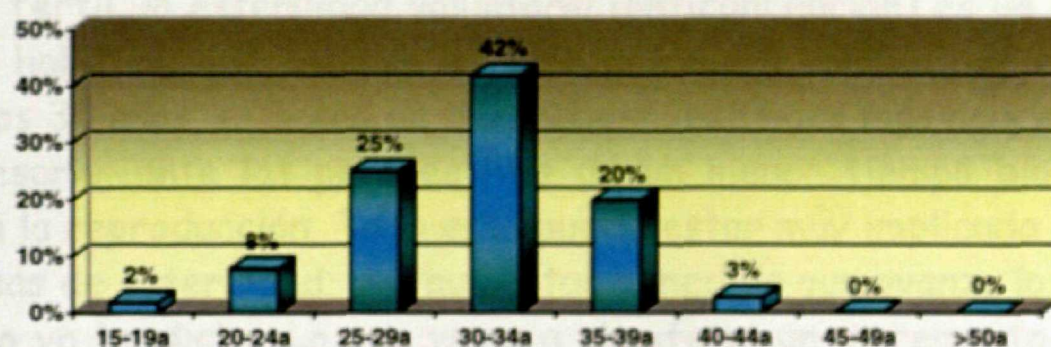


**FIG 7.** Proporción de mujeres y edad al matrimonio año 2000. Número total de mujeres 22.586.

Se han producido pequeños incrementos en la edad de matrimonio para todas las edades, desde el año 99 al 2000 (FIG 6 y 7). Así en torno a los 25-29 años se agrupan el 50,7% de los matrimonios. La edad de la mujer al matrimonio se viene retrasando ya desde el año 1975, hasta el año actual; y en los últimos diez años ha crecido en casi dos años (INE).



Hemos analizado la edad de las mujeres al tener el primer hijo, en el año 2000. Como se observa la proporción más alta de hijos es a los 30-34 años (*FIG 8*).



*FIG 8. Distribución por edad al primer hijo en el año 2000. Muestra N=24.778.*



También hemos visto cuál es la edad de la mujer a la que se tiene el primer hijo, en los años 99 y 2000. Entre los 25-29 años se casan más del 50%; sin embargo el parto del primer hijo es tan sólo de un 21%. En cambio entre 30-34 años, se casan un 22%; y el parto del primer hijo ocurre en más del 43%, cifra que duplica la fertilidad de las mujeres de 25-29 años. Éstas proporciones indican que entre 25-29 años, edad teóricamente más fértil, la esterilidad voluntaria (anticoncepción) es un hecho más habitual; que retrasa la maternidad. En cambio por encima de los 30 años, el deseo de descendencia se hace más acuciante y necesario, ante las perspectivas de un menor tiempo biológico para la reproducción. Todo esto puede estar muy implicado en las causas de esterilidad, que aumentan a medida que avanza la edad, como ya he dicho. Lo que viene a significar un incremento de la demanda de estudio y de tratamiento de la infertilidad (FIG 9).

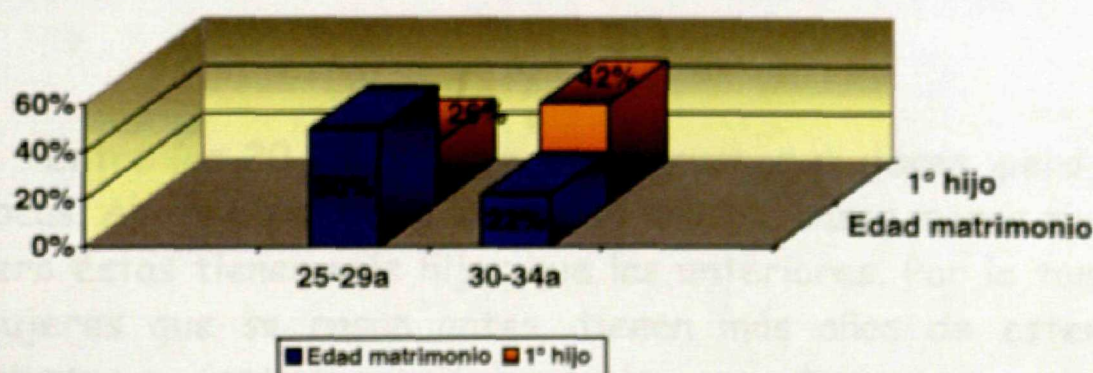


FIG 9. Edad matrimonio, edad primer hijo (año 99 y 00).



A continuación realizamos un estudio comparativo (*TABLA 2*) entre la edad matrimonio y consecución del primer hijo, por grupos de edades entre 25-29 y 30-34 años. Es muy significativo, que el grupo de mujeres entre 30-34 años, ha desplazado al de 25-29 años, para la obtención del primer hijo; colaborando para la fertilidad con casi el doble de primeros hijos.

	<i>SE CASAN</i>	<i>PRIMER PARTO</i>	
<i>25-29A</i>	25.214	13.274	38.488
<i>30-34A</i>	10.559	22.042	32.601
	35.773	35.316	71.088

*TABLA 2*. Estudio estadístico sobre edad matrimonio, edad al primer hijo. Chi-cuadrado=7444. Nivel de significación estadística  $p<0.001$ .

Entre los 20-29 años se casan muchas mujeres, pero paren pocas. Ahora bien, entre los 30-34 años se casan menos mujeres, pero éstas tienen más hijos que las anteriores. Por lo tanto las mujeres que se casan antes, tienen más años de esterilidad voluntaria (anticoncepción); a la que hay que sumar la involuntaria. En el segundo grupo en cambio, se reduce el tiempo de espera (esterilidad voluntaria), exponiéndose a una edad biológica ovárica menos adecuada para la reproducción.



Realizamos un análisis general de la fertilidad en España entre la población de 15-49 años según tengan hijo espontáneamente, o con ayuda de tratamientos de esterilidad. Se intenta calcular lo que queda de esterilidad real, que es aquella que quedaría después de someter a la mujer a tratamiento.

	NO TTO PARA CONSEGUIR HIJO	SI TTO PARA CONSEGUIR HIJO	TOTAL
15-29A	4.509.420	18.511	4.427.931
30-34A	1.528.293	53.887	1.582.180
35-39A	1.422.271	72.354	1.494.625
40-44A	1.292.564	51.373	1.343.937
45-49A	1.173.263	43.301	1.216.564

*TABLA 3. Distribución de mujeres según se hayan sometido o no a tratamiento para conseguir un embarazo, y su edad actual (cifras absolutas).*

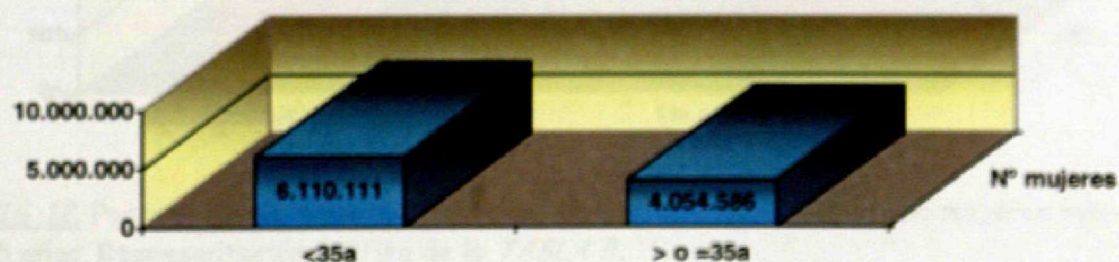
	SI HAN TENIDO TTO		TOTAL
	ESTERILIDAD SECUNDARIA	ESTERILIDAD PRIMARIA	
15-29A	5.592	12.919	53.887
30-34A	27.936	25.951	72.354
35-39AA	31.715	40.639	51.373
40-44A	30.663	20.710	43.301
45-49A	21.670	21.631	239.427

*TABLA 4. Esterilidad primaria (ningún hijo vivo) y secundaria (al menos un hijo vivo).  
Números absolutos.*



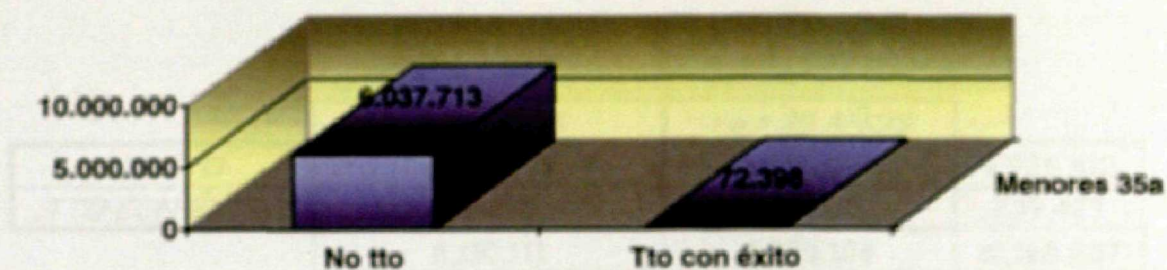
El 97,6% consiguieron embarazarse espontáneamente, sin necesidad de tratamiento alguno; mientras hay un 2,36% de ese total poblacional que es estéril, por lo que requirieron alguna forma de tratamiento para tener algún hijo vivo (*TABLA 3*). Hubo 239.427 mujeres que, a pesar de los tratamientos, permanecieron estériles (un 7,93%). Entre los 35-39 años el total que requiere tratamiento por esterilidad es de 72.354, lo que constituye la tasa más alta de consulta por esterilidad.

A continuación analizo gráficamente la población menor de 35 años sin tratar y tratada con éxito; la población igual o mayor de 35, sin tratar y tratada con éxito (*FIG 10*).



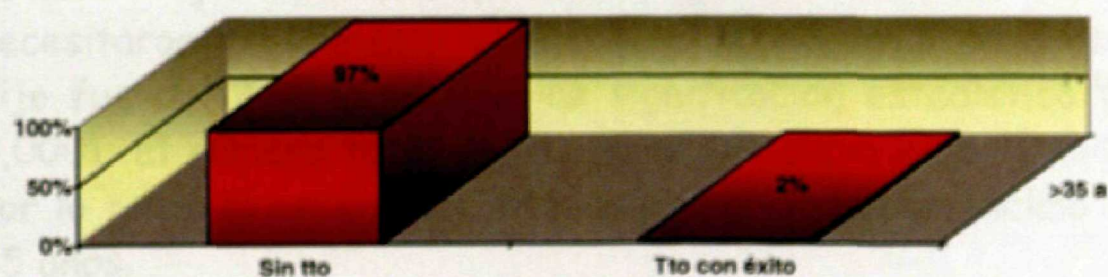
*FIG 10.* Población de mujeres menores de 35 años, mayores o iguales a 35 años; que ha sido tratada y no tratada (representación gráfica de la *TABLA 3*). Muestra 10. 165.237.





**FIG 11.** Mujeres menos de 35 a sin tratamiento, y tratadas con éxito. Valores absolutos. Ver TABLA 3.

De la TABLA 5 y en la FIG 12, se deduce que en las mujeres de menos 35 años se obtiene éxito con el tratamiento en el 98,8%, y en las de 35 o más años se obtiene un 95% de éxito. Por debajo de 35 años sólo necesitan tratamiento el 1,18%, y a obtener los mismos que las mujeres de 35 o más años necesitan.



**FIG 12.** Porcentaje de mujeres tratadas con éxito, y no tratadas, en mujeres mayores de 35 años. Representación gráfica de la TABLA 5.



	< 35 AÑOS	> o = 35 AÑOS	
NO TTO	6.037.713	3.888.098	9.925.810
TTO CON ÉXITO	72.398	167.028	239.427
	6.110.111	4.055.126	10.165.237

TABLA 5. Mujeres de < 35 y > o iguales de 35, con y sin tratamiento. Chi-cuadrado 39852;  $p < 0,0001$ . Números absolutos.

De la *TABLA 5* y en la *FIG 12*, se deduce que en las mujeres de menos 35 años se obtiene éxito con el tratamiento en un 98,8%; y en las de 35 o más años se obtiene un 95% de éxitos. Por debajo de 35 años sólo necesitaron tratamiento el 1,18% para obtener hijo; mientras que las mujeres de 35 o más años, necesitaron tratamiento el 4,11%. El éxito total para obtener hijo fue del 2,35%. El nivel de significación estadístico fue  $p < 0,0001$ . El número total de mujeres fue superior a 10 millones. Por lo tanto la esterilidad es más pronunciada por encima de los 35 años.



## B. ESTUDIO EPIDEMIOLOGICO RETROSPECTIVO DE LOS RESULTADOS DE LAS TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA EN EL SERVICIO DE ESTERILIDAD DE LA PAZ (AÑOS 1999- 2002):

Desde que las técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI) se introdujeron en el mundo, fue constante la preocupación del Servicio de Esterilidad en emplear este tipo de tratamientos, primero para esterilidades irreversibles de origen tubárico, para posteriormente irse aplicando y generalizando a la totalidad de causas de infertilidad (esterilidad de origen desconocido, esterilidad masculina, genéticas ligadas al sexo, u otras...).

En la casuística que vamos a analizar epidemiológicamente, consideraremos de manera especial los factores limitantes y/o condicionantes del éxito, pronóstico de las técnicas FIV.



## **B.1. ANALISIS DE LA CASUÍSTICA GENERAL POR EDADES, CASOS CON Y SIN GESTACION:**

EDAD	CASOS CON GESTACION	CASOS SIN GESTACION	TOTAL
21 años	1	1	2
22 años	0	0	0
23 años	0	0	0
24 años	0	1	1
25 años	0	4	4
26 años	0	8	8
27 años	2	2	4
28 años	2	7	9
29 años	10	12	22
30 años	9	19	28
31 años	13	34	47
32 años	19	48	67
33 años	23	64	87
34 años	19	61	80
35 años	17	45	62
36 años	19	39	58
37 años	16	57	73
38 años	3	41	44
39 años	6	14	20
40 años	1	5	6
41 años	1	1	2
42 años	0	2	2
43 años	0	1	1

**TABLA 6.** Edad y casuística general (con tratamiento FIV-ICSI).

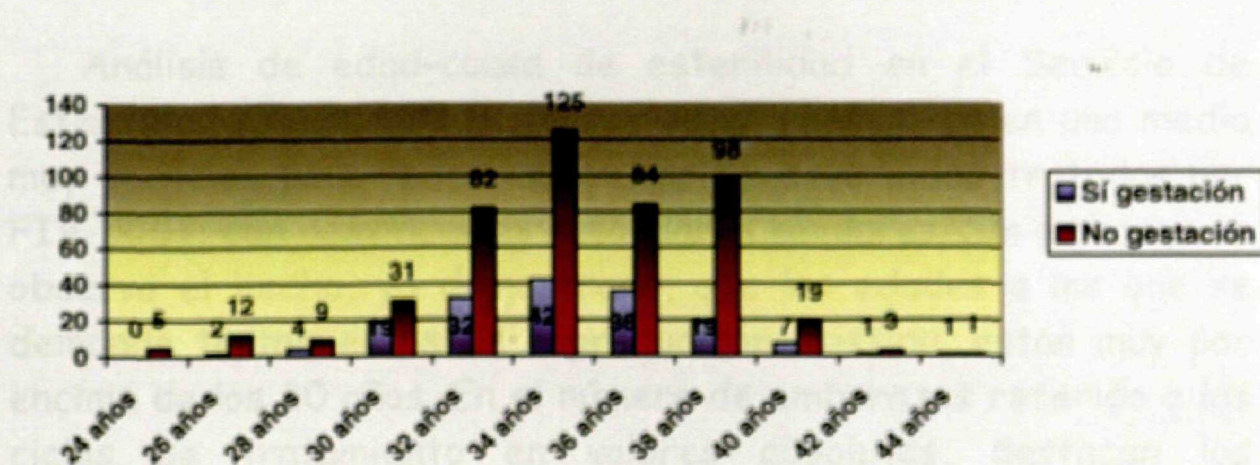
En el histograma de la Fig. 15, observamos las agrupaciones máximas de procesos FIV-ICSI en los 34-40 años, coincidiendo también con el más alto número de mujeres a las que se ha aplicado estas técnicas de reproducción asistida.



Sobre la casuística reflejada en la *TABLA 6*, se detecta la agrupación mayoritaria de tratamientos FIV-ICSI en edades por encima de los 32 hasta los 38; con una edad próxima a los 35 años, siendo casi testimonial el número de parejas que son tratadas en edades más adecuadas para el proceso generativo (por debajo 30 años). Esto marcha en paralelo con la edad más frecuente de matrimonio y/o deseo de fertilidad; como hemos demostrado en el anterior apartado (INE).

En este conjunto de 500 mujeres, se han realizado 610 ciclos de tratamiento; se han conseguido 157 embarazos viables y 4 ectópicos.

*TABLA 6. Tratamiento de infertilidad: número de ciclos y gestaciones*



**FIG 13.** Distribución por edades según gestación y no gestación (con tratamiento FIV-ICSI).

En el histograma de la *FIG 13*, apreciamos las agrupaciones máximas de fracaso FIV-ICSI en los 34-40 años; coincidiendo también con el más alto número de mujeres a las que se ha aplicado estas técnicas de reproducción asistida.



	<i>Media de edad</i>	<i>Desviación estándar</i>	<i>Casos con gestación</i>	<i>Número de ciclos</i>
<i>Mixto</i>	34,5	2,9	14	52
<i>Fracaso IAC</i>	33,8	3,7	11	43
<i>Factor tubárico</i>	33,5	2,9	46	184
<i>Endometriosis</i>	33,8	2,8	14	68
<i>Poliquistosis</i>	34,6	2,6	3	18
<i>Factor masculino</i>	33,8	3,3	43	143
<i>Factor endocrino</i>	35,1	3,4	2	15
<i>Cervical</i>	31,5	2,1	0	2
<i>EOD</i>	34,5	2,8	24	105

TABLA 7. Edad, causa de esterilidad, número de ciclos, y gestaciones.

Análisis de edad-causa de esterilidad en el Servicio de Esterilidad (TABLA 7). El factor edad, permanece en una media muy parecida para todas las causas de esterilidad tratadas por FIV-ICSI; con desviaciones estándares similares. Sin embargo se observa el hecho, ya demostrado, que las edades a las que se demanda tratamientos de reproducción asistida, están muy por encima de los 30 años. En el número de embarazos referido a los ciclos de tratamiento en valores absolutos, destacan los obtenidos en los casos de factor tubárico y masculino; si bien el número de ciclos realizados en ambos es mucho mayor, y el conjunto del análisis estadístico ofrece una  $p > 0,05$ .



	FIV		ICSI	
	N	Casos con gestación	N	Casos con gestación
<30 años	29	6	31	10
31-34 años	170	40	128	43
≥ o igual a 35 años	134	30	114	31

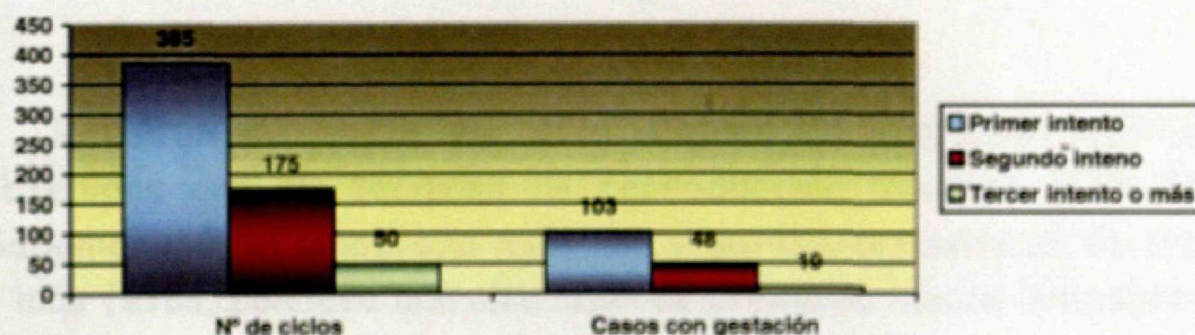
**TABLA 8** Técnica FIV e ICSI. Número total de ciclos y gestaciones conseguidas. Estudio comparativo.

A pesar de iniciarse la técnica ICSI casi un año después, el número de casos de mujeres a las que se les ha aplicado la técnica de inyección intracitoplasmática (ICSI) es bastante numeroso: 128 y 114 casos para las mujeres de 30 años en adelante; como es lógico bastante inferior a los 170 y 134 en estas mismas edades para técnica FIV. Sin embargo, el número total de embarazos es mayor con la ICSI (84) que con la FIV (76), incluyendo ectópicos; si bien el coste de la técnica ICSI, en cuanto a personal al menos, es mucho mayor. Realizados los test estadísticos pertinentes, esta diferencia resulta estadísticamente significativa con una  $p < 0,05$  (TABLA 8).



	Número de ciclos	Casos con gestación
Primer intento	385	103
Segundo intento	175	48
Tercer intento o más	50	10

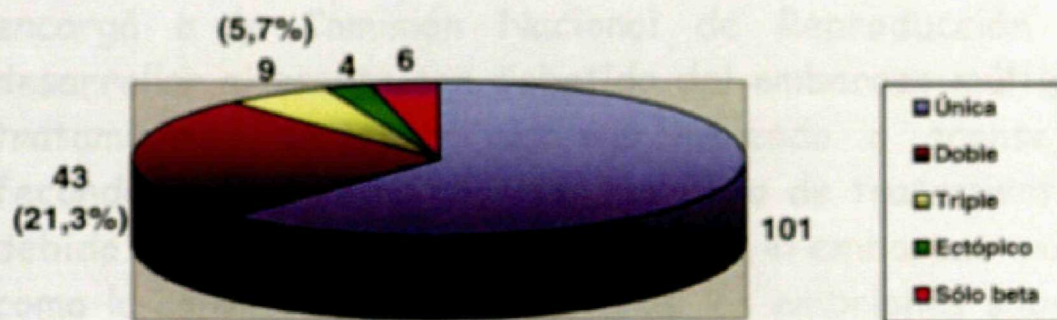
**TABLA 9** Número de embarazos según el número de intentos de ciclos de tratamiento (primero, segundo y tercero o más).



**FIG 14.** Histograma con número de ciclos de tratamiento y gestaciones.

El análisis del número de embarazos según el número de ciclos de tratamiento (primer intento, segundo, tercero o más), muestra que, aparentemente, se embarazan más mujeres en el primero que en el segundo; y en éste más que en el tercero. Las diferencias son muy marcadas, sin embargo el resultado no fue estadísticamente significativo ( $p > 0,05$ ); probablemente por la escasez de la casuística. (TABLA 9, FIG 14).





**FIG 15.** Gestación única y múltiples, conseguidas con FIV-ICSI en el Servicio de Esterilidad de La Paz. Los casos de sólo beta se refieren a "embarazo químico".

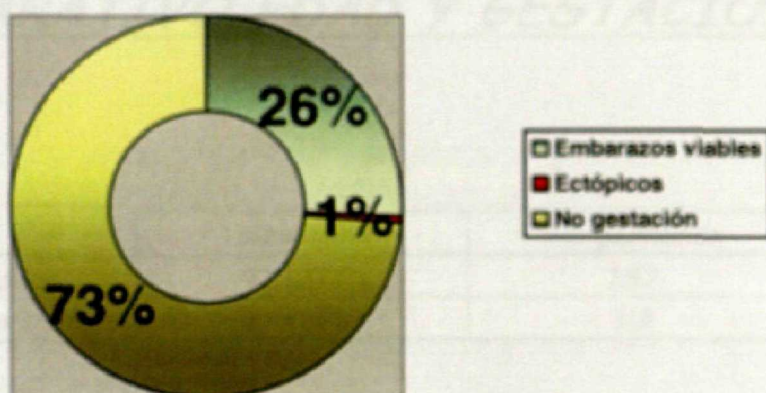
Resultan evidentes los altos valores de gestación múltiple obtenidas con las técnicas de reproducción asistida (**FIG 15**). Sabemos que el embarazo múltiple, y particularmente el de tres o más fetos, conlleva una alta tasa de prematuridad e inmadurez; que naturalmente influye sobre la morbilidad perinatal. Los 6 casos de beta positivo, se refieren a lo que algunos conocen como embarazo químico, sólo detectable al realizar al tiempo debido el primer test de gestación; que pronto se negativiza, y no se detecta la prosecución de embarazo. El embarazo triple, está naturalmente determinado por la transferencia de tres o más embriones; aunque en este Servicio de Esterilidad en muy contadas ocasiones se ha rebasado dicha cifra, tenemos unos valores de triple de 13 casos.



En el presente verano del 2003, el Ministerio de Sanidad encargó a la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, desarrollar el asunto tan debatido del embarazo múltiple en los tratamientos de esterilidad; prohibiendo o aconsejando no fecundar más de tres ovocitos por ciclo de tratamiento. Ello es debido a las complicaciones que conlleva el embarazo múltiple, así como la consideración específica de los embriones sobrantes en los Bancos de Congelación. Ante este proyecto, que naturalmente no puede ser vinculante, han surgido discordancias que expresan el descenso del número de éxitos terapéuticos si se lleva a cabo esta limitación. Distintos expertos de distintas sociedades (Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia, Sociedad Española de Fertilidad), expresan que para conseguir dos o tres buenos embriones, se necesita de la captación de seis a ocho ovocitos al menos.

Desde luego existen circunstancias clínicas médicas, en las que el ginecólogo debe decidir la recogida de un buen número de óvulos; ya que de los recogidos, aproximadamente el 70% fecundan. Se debe considerar el pronóstico negativo de la *edad* de la mujer: en el momento actual es mayoritaria la que consulta en torno a los 35 años, con una reserva folicular y calidad de ovocitos presumiblemente menor, y más letal genéticamente.





**FIG 16.** Gestación y ciclos en los que se llega a punción folicular.

Sobre 610 ciclos en los que se llega a la punción, de 500 mujeres se obtiene un porcentaje de gestaciones viables del 26%, y un 1% de ectópicos (4 ectópicos). Referido a las 500 mujeres que gestaron el porcentaje de éxitos gestacionales fue del 31,4% (FIG 16).

En esta estadística de ciclos de tratamiento, se han excluido todos los que no llegaron a la punción folicular, por no haber conseguido una estimulación de al menos 3 folículos maduros (18mm); así como aquellos casos con riesgo de hiperestimulación ovárica (7%). No obstante, en muchos casos dichas cancelaciones fueron seguidas de la práctica de Inseminación Artificial Conyugal (IAC); aunque con dicha técnica tampoco se consiguió embarazo.



## B.2. EDAD DE LA MUJER. ESTUDIO COMPARATIVO EDAD Y GESTACION:

	Gestación	No gestación
28-35 años	97 (27%)	257
36-43 años	27 (19%)	118

TABLA 10 Estudio estadístico comparativo gestantes y no gestantes según grupo de edad, con FIV-ICSI. Test chi cuadrado=3,933  $p<0,05$ . Grado de libertad 1. N=500 ciclos.

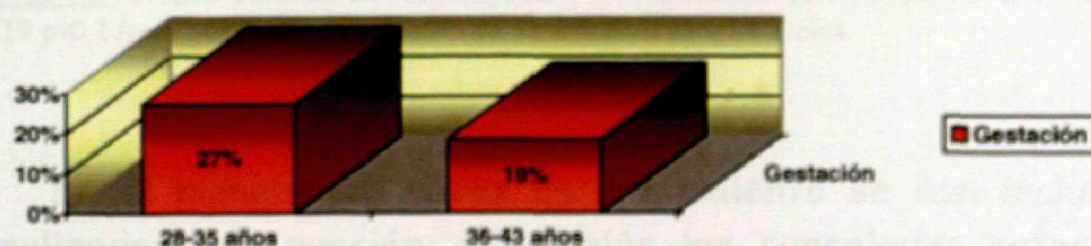


FIG 17 Gestaciones según los grupos de edades antes señalados,  $p<0,05$ .

Al realizar este estudio comparativo referido a estos dos grupos de edades, se puede apreciar un descenso en el porcentaje de gestaciones para el grupo de edad más avanzado; el resultado fue estadísticamente significativo. Antes hemos expuesto como la edad de las mujeres que necesitan de técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI), se sitúa en torno a 34-36 años muy mayoritariamente; siendo la fertilidad en estas edades mucho menor. En cambio por debajo de 28 años, el número de mujeres que se tratan es casi testimonial.



Se ha planteado en el momento actual reducir el número de ovocitos fecundables, para transferir un menor número de embriones (hasta un máximo de dos). Con lo cual para las mujeres de >36 años se obtendrían menos tasas de embarazos. Esto es una cuestión que aún sigue debatiéndose en la legislación actual.

	<i>Gestación</i>	<i>No gestación</i>
<i>23-29 años</i>	14 (34%)	27
<i>30-36 años</i>	119 (25%)	360
<i>37-43 años</i>	27 (17,5%)	121

TABLA 11. Grupos de edad con decalaje de 7 en 7 años. Estudio comparativo, chi cuadrado= 5,19  $p<0,1$  (casi significativa). Grado de libertad=2. N=668 ciclos.

En el número de ciclos de tratamiento se han incluido los realizados con punción; y también los cancelados antes de la punción (menos de tres folículos), en los que se realizó IAC, que no fueron seguidos de embarazo (*TABLA 11*). En el número de gestaciones se han incluido los embarazos ectópicos. El simple análisis porcentual de gestaciones para estos grupos, revela para las más jóvenes, un 34% de gestaciones; seguido de un 25% en las de 30-36 años, y del 17,5% en el grupo de edad más avanzada.

Al igual que sucede en la fertilidad sin tratamientos, los máximos de fertilidad se consiguen espontáneamente en torno a los 25 años, con descensos paulatinos en la misma a los 30; siendo más acusada a los 35, con un drástico descenso en torno a los 40 años.



### B.3. GESTACIONES SEGÚN EL NÚMERO DE EMBRIONES TRANSFERIDOS:

	Gestación	No gestación
1 embrión	9 (17%)	44
Más de 1 embrión	148 (33%)	301

TABLA 12. Gestaciones según el número de embriones transferidos.

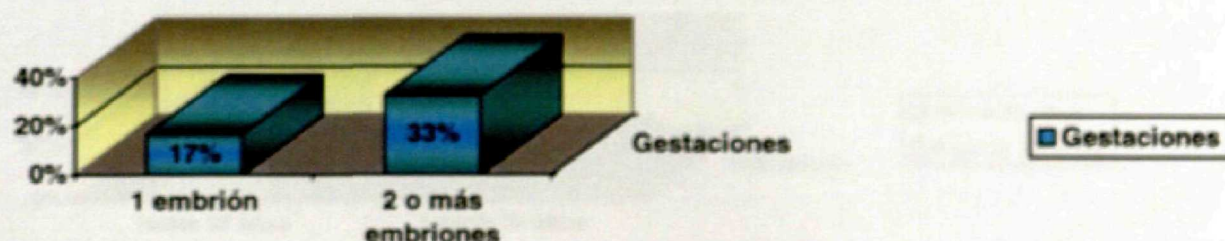


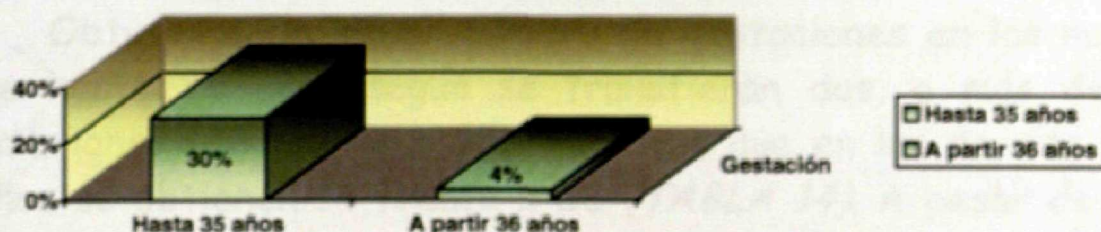
FIG 18. Poceraje de gestaciones según el número de embriones transferidos. Chi cuadrado=4,9  $p=0,026$  ( $<0,05$ ).

Observamos la gran diferencia de gestaciones cuando se transfiere un embrión; ésta es mucho menor que cuando se transfieren dos o más embriones. La transferencia única fue consecuencia de la sólo existencia de un embrión transferible, lo cual se produjo en 53 mujeres. Los porcentajes de 17% y 33%, expresan claramente un mayor éxito a medida que se transfieren más embriones. Los test estadísticos empleados fueron: chi cuadrado= 4,9 con una  $p= 0,026$  ( $<0,05$ ). Las mujeres a las que sólo se les transfirió un embrión, fueron malas respondedoras a la estimulación; lo cual estaba ligado a la edad más avanzada ( $>36$ -37 años) (TABLA 12 y FIG 18).



	Gestación	No gestación	
Hasta 35 años	8 (29,6%)	19	27
36 años o más	1 (3,84%)	25	26

**TABLA 13.** Edad y gestación, con transferencia de un sólo embrión.



**FIG 19.** Porcentaje de gestaciones según la edad. En todos los casos se transfiere un solo embrión. Chi cuadrado=4,55  $p=0,03$  ( $<0,05$ ).

Cuando obligadamente se transfiere un sólo embrión, el porcentaje de gestaciones es más alto en las mujeres más jóvenes (29,6%) frente al 3,84% conseguido en las de edad más avanzada (TABLA 13, FIG 19).



#### B.4. RESERVA OVÁRICA Y EDAD

	1 embrión	2 embriones	3 o más embriones	
Hasta 35 años	8	48	58	114
36 años o más	1	14	28	43
	9	62	86	157

TABLA 14. Gestaciones y transferencia de uno, dos, tres o más embriones.

Obtuvimos un mayor número de gestaciones en las mujeres de hasta 35 años según se transfieran dos, o más de tres embriones (48 frente a 58); mientras que en las de más de 36 años se obtienen 14 frente a 28 (*TABLA 14*). A pesar de estos resultados la diferencia no fue estadísticamente significativa ( $p>0,05$ ).



## B.4. RESERVA OVARICA Y EDAD:

Se trata de un estudio indirecto, por la recogida de cero, uno, dos, o múltiples ovocitos; procedentes de punciones de mujeres con un número de folículos superior a cuatro, con diámetros válidos (18-20mm).

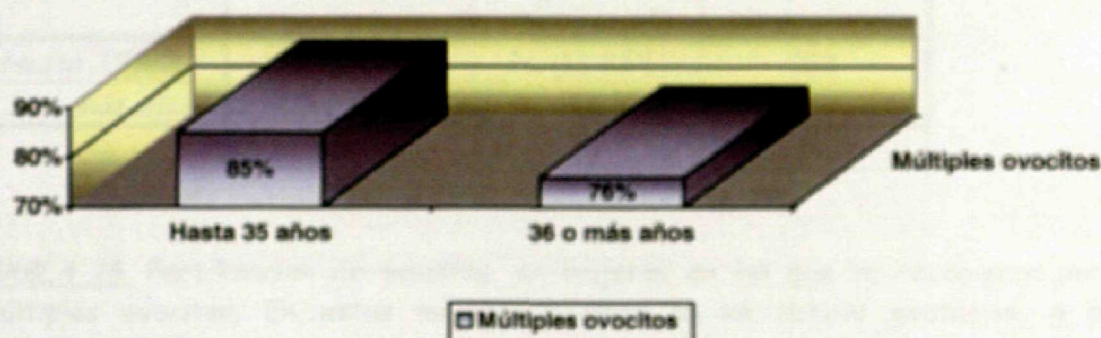
	<i>Sin ovocitos</i>	<i>1-2 ovocitos</i>	<i>Múltiples ovocitos</i>	
<i>Hasta 35 años</i>	10 (5,3%)	18 (9,5%)	160 (85%)	188
<i>36 o más años</i>	38 (23,9%)	17 (10,69%)	104 (76%)	159
	48	35	264	347

TABLA 15 Recogida de ovocitos tras la punción, reserva ovárica y edad.



FIG 20 Porcentaje de mujeres en las que se recogieron cero ovocitos y edad. Representación gráfica. Chi cuadrado= 25,9  $p < 0,001$ .





**FIG 21.** Representación gráfica del porcentaje mujeres con múltiples ovocitos recogidos por punción, según la edad. No se encontró diferencia estadísticamente significativa.

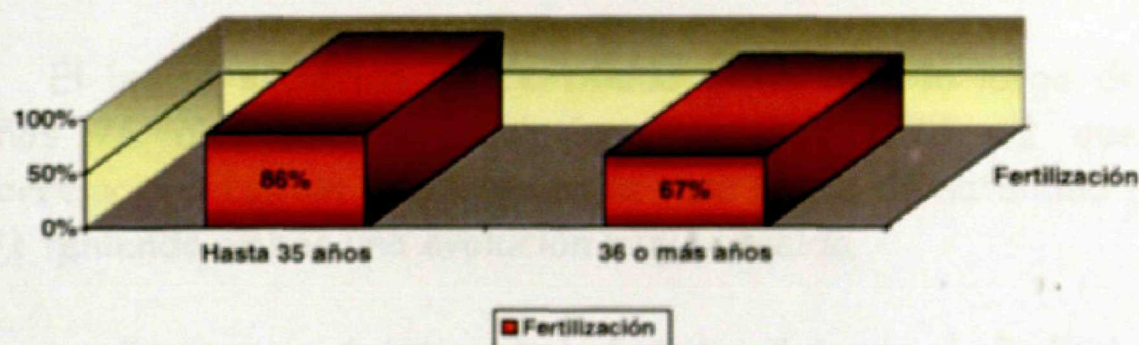
Las mujeres no portadoras de ovocitos, tras la punción de al menos cuatro o más folículos maduros ( $\geq$  o iguales a 18mm), revelan, al relacionarlo con la edad, una diferencia estadística muy significativa ( $p < 0,001$ ) entre las de 35 o menos años, y las de 36 o más años; como se observa en la **FIG 20**. Por lo tanto, el número de mujeres con cero ovocitos con la punción está muy en relación con la edad; a menor edad, mayor número de ovocitos recogidos tras la punción. Sin embargo, cuando relacionamos la mujeres con múltiples ovocitos recogidos tras la punción, no hay diferencia significativa entre las más jóvenes y las de mayor edad; como se ilustra en la **FIG 21**.

Otra cosa sucede con la comparación entre edades, y fertilizaciones de mujeres con múltiples ovocitos recogidos; como a continuación analizaremos. Todos estos hechos bien pueden relacionarse, con la caída de la "reserva ovárica folicular", en las mujeres de mayor edad.



	Fertilización	No fertilización	Mujeres que no gestaron
Hasta 35 años	162 (86,17%)	26 (13,83%)	188
36 o más años	106 (66,6%)	53 (33,3%)	159
	268	79	347

**TABLA 16.** Fertilización de ovocitos, en mujeres en las que se recogieron por punción múltiples ovocitos. En estas mujeres además no se obtuvo gestación, a pesar de fertilización.



**FIG 22.** Porcentaje de fertilizaciones en mujeres que no gestaron, en las que se recogieron múltiples ovocitos; según la edad. Chi cuadrado=17,54  $p=0,00028$  ( $p<0,001$ ).

Siguiendo parecidos conceptos, hemos comparado las mujeres con fertilización de ovocitos (consiguen embriones), aplicado a las no gestantes únicamente. En la **TABLA 16**, se comparan las que fertilizaron dos o múltiples ovocitos, pero que no consiguieron embarazos (**FIG 22**), por edades. Las transferencias en los casos que consiguieron embriones fueron variables; de uno a tres, y excepcionalmente cuatro. El porcentaje de fertilizaciones fue de 86,17% para las más jóvenes, frente a 66,6% para las de más edad. Muy significativamente se obtiene mayor fertilización en las más jóvenes, aunque ni unas ni otras gestaron.



## VI. DISCUSION:

### A. DESPLAZAMIENTO DE LA FERTILIDAD DESDE EL AÑO 76 AL 2001.

El índice sintético de fertilidad muestra a lo largo de los años 76 al 2001, un paulatino descenso (*FIG 3*), que se correlaciona con un descenso en la tasa bruta de natalidad (*FIG 4*), teniendo ambas una evolución muy parecida.

La disminución drástica de la fertilidad desde el año 76 hasta el 2001, parece que indudablemente se debe a factores sociales; que tienden a retrasar el deseo de descendencia. Dicho deseo se ve interrumpido por múltiples métodos anticonceptivos. Para la Comunidad de Madrid, el estudio verificado con los informes INE para los años 1980, 1999 y 2000, muestra un descenso suave y sostenido de la fertilidad; pero el repunte de la natalidad (*FIG 5*) no expresa un cambio de tendencia, sino una variable determinada por la aportación de la población emigrante, que necesita de dicha fertilidad para establecerse en España. En este estudio general, se revela que el comportamiento por edades de la mujer, ha sufrido unas profundas modificaciones en cuanto al inicio de la fertilidad, para asumir la responsabilidad reproductiva de nuestra sociedad.



La edad retrasada del matrimonio, resulta determinante en el comienzo de la fertilidad, para el primer hijo (*FIG 6 y 7*). Al analizar la edad del matrimonio para los años 1999 y 2000, vemos paralelamente el retraso en la obtención del primer hijo. Entre los 25-29 años, se casan un 51% de mujeres; mientras que entre los 30-34 años lo hacen un 22% de mujeres. La edad media al matrimonio desde el año 76 al 2001 ha crecido en casi dos años.

El máximo de edad para tener el primer hijo, se coloca a los 30-34 años; ya que la edad al matrimonio se ha retrasado. La responsabilidad asumida para la consecución de descendencia, se ha desplazado significativamente de un 42% a los 30-34 años, a un 25% a los 25-29 años (*FIG 9*). Las edades teóricamente más aptas para la reproducción, han cedido el paso a otras menos adecuadas (16). Sin duda la esterilidad voluntaria por anticoncepción, ha resultado determinante. La fertilidad retrasada ha determinado el incremento acuciante de las consultas y estudios de esterilidad; así como su tratamiento, básicamente para los métodos de reproducción asistida. Mujeres a veces muy alejadas de su realidad biológica reproductiva acuden a nuestras consultas (1) (2) (56).

Resulta bastante significativo en la *TABLA 2*, que las mujeres de 30-34 años han desplazado a las mujeres de 25-29 años, a la hora de tener el primer hijo. Es evidente que las mujeres que se casan antes, se procuran más años de esterilidad voluntaria; a la que hay que sumar la involuntaria o real. Por encima de los 30 años, los matrimonios reducen el tiempo de espera para la consecución del primer hijo; ya que a partir de esta edad hay menor tiempo de fertilidad. (7) (58).



Analizando mujeres desde los 15-49 años, según hayan conseguido o no embarazarse espontáneamente *TABLA 3 y 4*, obtuvimos una esterilidad irreductible (a pesar de tratamientos de esterilidad) de un 7,93%. Entre los 35-39 años, el total de mujeres que requirieron tratamiento de fertilidad fue muy alto; más de la tercera parte de ellas consultaron.

Finalmente cuando analizamos estadísticamente las mujeres que requirieron tratamiento menores de 35 años, y el grupo de aquellas iguales o mayores de 35 años; se deduce que hasta los 34 años incluidos se obtiene éxito en el tratamiento en un 95%, y sólo necesitaron tratamiento en el 1,18%. Las mujeres de 35 o más años, necesitaron tratamiento el 4,1%; el éxito en la obtención de un hijo fue del 2,35%. La significación estadística fue muy alta ( $p < 0,0001$ ).



## B. TECNICAS DE REPRODUCCION ASISTIDA. SERVICIO ESTERILIDAD (AÑOS 99-02).

Las edades a las que mayoritariamente consultan las mujeres, para la aplicación de técnicas de FIV-ICSI, son entre los 32-38 años; con una media de edad más bien próxima a los 35 años, siendo mínimo el número de mujeres que consultan por debajo de los 30 (*FIG 13*). El porcentaje de fracasos (no gestación) obtenidos por estas técnicas es mucho mayor en torno a los 34-40 años; aunque cuando analizamos año a año la diferencia no fue estadísticamente significativa, dado que se trata de un análisis con muy pocos casos para los valores más extremos de edad. La mujeres de 24 años fueron casos de poliquistosis ovárica, y por lo tanto, muy malas respondedoras a dichas técnicas. La eficacia de dichas técnicas para conseguir gestación, tiene relación directa con la edad (8) (12) (14) (33) (36) (37).

Tampoco se obtiene el mismo resultado con dichas técnicas según sea la causa de esterilidad (*TABLA 7*). La mejor respuesta se obtuvo en los casos de factor tubárico y masculino, con un número de gestaciones de 46 y 43 respectivamente (este último con preponderancia de técnicas ICSI). El conjunto del análisis no fue estadísticamente significativo.



Al analizar los resultados entre las técnicas FIV/ICSI, para ver cuál de dichas técnicas resultaba más eficaz, se obtuvo mejor resultado con la ICSI; si bien el coste fue mucho mayor (34) (35) (41) (64). La aplicación de dicha técnica fue en el 95% a los casos de esterilidad por factor masculino (*TABLA 8*).

También hemos analizado los casos con gestación según se hayan hecho uno, dos, o tres o más intentos FIV-ICSI (*TABLA 9 y FIG 14*). No se deberían realizar más de tres intentos, ya que se obtienen muchas menos gestaciones; a pesar de que nuestras diferencias no fueron estadísticamente significativas, debido a la escasez de nuestra casuística, ya que el número de mujeres que fueron sometidas a más de tres intentos fue más bien escaso. (35) (36) (50)

El embarazo múltiple se encuentra claramente incrementado al aplicar estas técnicas de reproducción asistida (*FIG 15*), esto constituye un gran problema; sobre todo el triple, que conlleva una elevada tasa de prematuridad e inmadurez fetal (36) (45) (46) (48) (52) (53) (60). El embarazo triple está determinado por la transferencia de tres o más embriones; aunque en nuestro servicio se ha rebasado la cifra de tres en contadas ocasiones, tenemos unos valores de triple de 5,7%. El número de embarazos dobles ha significado el 21,3%. Las tasas de embarazos múltiples en España en el 99, para FIV-ICSI resultan: parto doble 27,8%, parto triple 4,9%. En Europa FIV-ICSI en 1999 (ESHRE): parto múltiple 32,9%, que incluye parto triple (5,1%).



Ante estos problemas de gestación y partos múltiples, entre Agosto y Octubre del 2003, se ha debatido por parte de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida, la cuestión de la tasa tan alta de partos múltiples, con los problemas inherentes materno-infantiles; al objeto de hacer una modificación a la ley general de Reproducción Asistida, y a fin de qué hacer con la enorme cantidad de embriones sobrantes en los bancos de congelación.

En líneas generales, se ha discutido hasta hace poco limitar el número de ovocitos a fecundar a tres. Ante este proyecto, han surgido discordancias que expresan el descenso de los éxitos terapéuticos ante esta limitación. La Comisión Nacional de Reproducción Asistida, considera un error a dicha limitación en principio. Se dice que para conseguir dos-tres buenos embriones para transferir, se necesitan de seis a ocho ovocitos al menos; lo que afectaría a aquellos casos clínicos de menor respuesta, en los cuales quedan incluidas las mujeres de más de 35 años; que son el grueso de las demandas de asistencia de Reproducción Asistida, y en las que la reserva folicular y la calidad de los ovocitos, es precisamente menor y más letal genéticamente. Así pues, la edad constituye como hemos observado, un factor pronóstico negativo. Incluso para las mujeres superiores a 37, el número de folículos vacíos, sin ovocitos en la punción, resulta significativamente mayor que en el grupo de mujeres de menor edad; como hemos demostrado. (14) (36) (43) (46) (50) (52) (53) (63) (66)



Las transferencias embrionarias han oscilado de uno a tres embriones máximo, raramente cuatro (13 casos en el año 99); y en general siempre con criterio selectivo, ya que siempre se han transferido los que se han considerado más adecuados. Sólo se ha transferido uno por inexistencia de más; dos o tres, según consideraciones de la mujer, previamente explicadas y planteadas las posibilidades de embarazos múltiples, que constituyen un gran problema de morbilidad materno-infantil.

La Comisión Nacional de Reproducción Asistida, en la ley que está a punto de promulgarse, considera un error la limitación de la fecundación, a un máximo de tres ovocitos por ciclo de tratamiento. Se debe ampliar en determinadas situaciones clínicas; especificando excepciones para las parejas con menores posibilidades de éxito gestacional. Delimita incrementar la cosecha de embriones, a expensas de la inseminación o inyección intracitoplasmática de un número mayor de ovocitos; que en el caso de recogerse, sería de ocho ovocitos fecundables. Las indicaciones para este protocolo:

- 1) *Edad de la mujer* (>36 años).
- 2) *Lesiones ováricas previamente conocidas*: endometriosis, etc.
- 3) *Patología espermática severa* (muy bajo número de espermatozoides): indicación de ICSI.
- 4) *Baja respuesta hormonal a la estimulación*: casi siempre relacionada con edades límite, como hemos dicho.
- 5) *Casos de patología genética hereditaria previa de la pareja progenitora*: ineludiblemente esta última va acompañada de diagnóstico preimplantatorio (estudio genético), y va muy unida a edades avanzadas.



Los objetivos de la reforma legislativa, que al parecer entra en vigor en el parlamento en este mes de Octubre, se pueden resumir de la siguiente manera:

- a) Evitar excesiva acumulación de embriones en los bancos de semen, para ello la reducción a tres ovocitos fecundables; a la par que limita las transferencias, con lo que limitaría el stock en los bancos de congelación.
- b) Al restringir el número de ovocitos a fecundar, se limita un apartado tremendamente importante en FIV-ICSI, como es el de los embarazos múltiples; a menudo responsables de numerosos problemas de prematuridad, inmadurez, aborto. Limitando la transferencia a dos embriones, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el éxito gestacional, al compararlos con la transferencia de tres embriones. Solamente resulta desfavorable estadísticamente la transferencia de un embrión, que como hemos dicho se ha hecho obligadamente, y a menudo muy ligado a edades avanzadas.

Al realizar un estudio comparativo edad-gestaciones conseguidas mediante las técnicas de reproducción asistida (*FIG 17 y TABLA 10*), pudimos apreciar un claro descenso en el número de gestaciones, en el grupo de edad más avanzado (19%), frente a un 27% en las más jóvenes (8) (14) (36) (47) (50) (52) (53) (54) (55) (60) (61) (62). El resultado fue muy significativo ( $p < 0,05$ ).



Hemos analizado el número de gestaciones en tres grupos de edad, con decalaje de 7 en 7 años (*TABLA 11*). Los máximos de fertilidad se obtuvieron en el grupo de 23-29 años (34%); mientras que se produjo un drástico descenso del número de gestaciones en el grupo de 37-43 años (17,5%). La diferencia fue casi significativa.

Antes hemos hablado de la polémica legislativa instaurada en torno al incremento en la tasa de embarazos múltiples. Se trataría de reducir el número de ovocitos fecundables, aunque estableciendo excepciones; básicamente en función de la edad de la mujer, y siempre y cuando se obtenga un número suficiente y adecuado de ovocitos.

También analizamos el porcentaje de gestaciones según el número de embriones transferidos (*TABLA 12 y FIG 18*). Obtuvimos muchas menos gestaciones, 17% frente a un 33%, cuando transferimos un sólo embrión. La transferencia de un sólo embrión fue consecuencia, o bien de la existencia de uno sólo para transferir, o bien de la decisión propia de la mujer. Las mujeres a las que se transfirió un sólo embrión fueron, en la mayoría de los casos, malas respondedoras a la estimulación; lo cual estuvo muy ligado a la edad (>36-37 años). La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p<0,05$ ).



Hemos analizado el número de gestaciones en función de la edad (*TABLA 14*), según se hayan transferido un embrión, dos, tres o más. En las mujeres de menos de 35 años se obtuvieron 58 gestaciones al transferir tres embriones, frente a 8 al transferir uno sólo. En las de más de 36 años, se obtuvieron una gestación al transferir un embrión, frente a 28 al transferir tres o más. La diferencia sin embargo no fue estadísticamente significativa. (47) (50) (54)

En los casos en los que se transfirió un sólo embrión (*FIG 19*), el porcentaje de gestaciones fue más alto en aquellas mujeres más jóvenes (de 35 o menos años); obteniéndose en ellas hasta un 30% de gestaciones. En cambio dicho porcentaje fue mucho menor en las de 36 o más años (4%). (58) (62)

La tendencia actual es a transferir dos embriones como máximo; aunque está en discusión que en los casos de edades de mal pronóstico, como las que hemos dicho, no sólo se aconseja la transferencia de tres embriones, sino hasta cuatro; según criterio médico. Naturalmente todo supeditado al número de ovocitos válidos recogidos en la punción; que para los casos tan habituales de edades avanzadas, resulta problemático captar más allá de tres a cuatro ovocitos. La ley que hasta ahora ha venido regulando las técnicas de Reproducción Asistida, advierte en el apartado 35/38, de los riesgos genéticos y del menor éxito; así como tampoco acepta como donantes de ovocitos a mujeres mayores de 35 años.



Hemos analizado el número de ovocitos recogidos en función de la edad (*TABLA 15, FIG 20*). En mujeres de hasta 35 años, no se recogió ningún ovocito apto para la fecundación en un 5,3%; mientras que en aquellas de mas de 36 años, no se obtuvo ningún ovocito en un 23,9%. La diferencia fue estadísticamente significativa ( $p<0,001$ ). La obtención de un buen número de ovocitos fecundables está muy en relación con la "reserva ovárica", y ésta también con la edad de la mujer. La reserva folicular suficiente es la que ha conducido a la punción; y hemos observado como, paralelamente con la edad, el número de folículos madurados y de ovocitos recogidos aptos para la fecundación, son menores a medida que las mujeres tienen más edad. (9) (10) (13) (14) (18)

La respuesta endocrina a la estimulación, tiene que ver inevitablemente con la edad. En las mujeres a partir de los 36 años, el "fallo ovárico oculto" es bastante frecuente. Es por lo tanto la edad un factor a considerar para descartar este tipo de técnicas de reproducción asistida (FIV-ICSI), por los más escasos éxitos gestacionales; que apenas superan o igualan lo que biológicamente sucede sin manipulaciones terapéuticas.

Al analizar edad y fertilización, en aquellas mujeres en las que se obtuvieron múltiples ovocitos por punción (*TABLA 16 y FIG 22*), vimos que en aquellas más jóvenes fertilizaron un 86,17%; frente al grupo de mayor edad (36 o más años) en las que fertilizaron un 66,6%. Sin embargo ni unas ni otras consiguieron gestación. La diferencia fue muy significativa. (51) (61) (62) (65)



## VII. CONCLUSIONES.

### ANALISIS DEMOGRAFICO INE:

- 1) La disminución drástica de la fertilidad en España, se inicia desde finales de los 70, para todas las edades; situándose en los más bajos niveles mundiales.
- 2) El comportamiento por edades ha sufrido profundas modificaciones; actualmete la responsabilidad reproductiva se asume a los 30-34 años, mientras que antes estaba situado en torno a los 30 años. Esta circunstancia, ha condicionado que la demanda en las consultas de esterilidad por razón biológica, se haya situado a partir de los 35 años.
- 3) El retraso en el deseo de descendencia, queda demostrado cuando se analizan los valores de natalidad (INE), edad del matrimonio retrasada, y fecha de consecución del primer hijo también retrasada.
- 4) El repunte actual de la natalidad en España, parece ligado a la población inmigrante, que desea generar población en su nuevo lugar de residencia, por motivaciones socio-económicas.
- 5) Actualmente la técnica terapéutica de esterilidad más solicitada es la FIV-ICSI. Todo ello mayoritariamente para mujeres de 35 o más años; de lo que se deduce la necesidad de poner un tope, que indudablemente lo marca la edad biológica de la mujer.



## VIII. CONCLUSIONES.

<u>ANALISIS</u>	<u>FIV-ICSI.</u>
<u>SERVICIO</u>	<u>ESTERILIDAD</u>
<u>LA</u>	<u>PAZ:</u>

- 1) El análisis general de la casuística (500 mujeres y 630 ciclos), sometida al tratamiento de su esterilidad por técnicas FIV-ICSI, ha revelado un resultado gestacional del 31%; lo que significa que algo más de la cuarta parte de ellas consiguieron embarazarse.
- 2) La edad constituye el *efector* más sensible biológico para iniciar o descartar estos tratamientos. Es particularmente importante considerarla en las causas absolutas; como lo son la obstrucción tubárica, que aún para edades biológicas menos aptas debe incluir, ineludiblemente, el estudio de FSH y E2 de 3º a 4º día de ciclo. En nuestra casuística, se han incluido dichas determinaciones de forma rutinaria; y nunca se consiguieron estimulaciones ováricas por encima de valores de FSH de 12mu/ml.
- 3) La eficacia de las técnicas FIV-ICSI para conseguir gestación, guarda relación directa con la edad. Así el porcentaje de fracasos (no gestaciones) obtenidos a partir de los 35 años, fue mucho mayor que para aquellas más jóvenes.



- 4) Es conveniente fijar en la asistencia pública un límite máximo o edad tope; a partir de la cual el pronóstico se diferencia poco de lo que, biologicamente, se obtendría en la reproducción espontánea. La situamos, pues, entre 40-41 años.
- 5) En términos generales la ICSI resulta más eficaz que la FIV; si bien los costes de esta técnica resultan mucho mayores.
- 6) En cuanto al número de ciclos de tratamiento conviene fijar un límite, tanto desde un punto de vista económico, como biológico; puesto que para los tres ciclos sucesivamente analizados, encontramos un marcado descenso en los éxitos gestacionales.
- 7) Los embarazos múltiples constituyen un gran problema de morbilidad perinatal, como ya hemos dicho. Nuestra tasa fue, comparativamente con la Europea, bastante alta. Parece necesario reducir, o bien el número de ovocitos a fecundar, o bien el número de embriones a transferir. Según la edad, habría que intentar en aquellas más jóvenes no rebasar la transferencia de dos embriones. En cuanto al número de ovocitos a fecundar, entra en consideración la edad. En las mujeres de más de 37 años, hemos observado una drástica disminución del número de ovocitos recogidos.



8) La reserva ovárica la hemos estudiado indirectamente por la recogida de ovocitos fecundables. El recoger cero ovocitos por debajo de 35 años, vimos que apenas alcanzaba el 5%; mientras que en aquellas mujeres de más de 36 años, se recogieron cero ovocitos hasta en un 24%.

9) El análisis del porcentaje de ovocitos fertilizados para todo el grupo de mujeres que no gestaron, reveló que aquellas más jóvenes consiguieron fertilizaciones en un 86%, frente al 67% en aquellas de más edad; lo cual fue muy significativo. Esto hace pensar que en estas últimas los ovocitos obtenidos resultan de peor calidad, y por ello podrían fertilizar menos

10) En cuanto a la edad y la transferencia embrionaria, cuando obligadamente se transfiere un sólo embrión, resulta muy significativa la eficacia mayor en aquellas mujeres de menos de 35 años; al compararlas con aquellas de 36 o más años. En cambio, cuando realizamos transferencias de dos y tres embriones, aparentemente se obtienen mayores éxitos gestacionales con transferencia de tres, que con dos; aunque no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas.



## IX. INDICE DE GRAFICAS:

*FIG 1. Edad y pocentaje de abortos.*

*PAG 20.*

*FIG 2. Edad y porcentaje de embarazos y pérdidas fetales*

*PAG 22.*

*FIG 3. Indice sintético de fertilidad.*

*PAG 33.*

*FIG 4. Tasa bruta de natalidad y de fecundidad, años 80-00.*

*PAG 34.*

*FIG 5. Evolución de la tasa bruta de natalidad, años 80-00.*

*PAG 35.*

*FIG 6. Proporción de mujeres y edad al matrimonio, año 99.*

*PAG 36.*

*FIG 7. Proporción mujeres y edad al matrimonio, año 2000.*

*PAG 36.*

*FIG 8. Edad al primer hijo, año 2000.*

*PAG 37.*



*FIG 9.* Comparación entre edad al matrimonio y edad al primer hijo.

*PAG 38.*

*FIG 10.* Mujeres de más de 35 años y de menos 35, tratadas y no tratadas. Números absolutos.

*PAG 41.*

*FIG 11.* Mujeres menores de 35 años sin tratamiento, y tratadas con éxito. Números absolutos.

*PAG 41.*

*FIG 12.* Porcentaje de mujeres mayores 35 años, tratadas con éxito y no tratadas.

*PAG 42.*

*FIG 13.* Distribución por edades, según se haya conseguido gestación o no con tratamiento.

*PAG 45.*

*FIG 14.* Histograma con número de ciclos y gestaciones.

*PAG 49.*

*FIG 15.* Porcentaje de gestaciones únicas, múltiples conseguidas por técnicas FIV-ICSI.

*PAG 50.*

*FIG 16.* Gestaciones y ciclos puncionados.

*PAG 52.*



*FIG 17.* Porcentaje de gestaciones según la edad.

*PAG 53.*

*FIG 18.* Porcentajes de gestaciones, según la transferencia de embriones.

*PAG 55.*

*FIG 19.* Porcentaje de gestaciones y edad. Transferencia de un único embrión.

*PAG 56.*

*FIG 20.* Porcentaje de mujeres en las que se recogen cero ovocitos y edad.

*PAG 58.*

*FIG 21.* Porcentaje de mujeres en las que se recogen múltiples ovocitos, y edad.

*PAG 59.*

*FIG 22.* Mujeres que no gestaron. Porcentaje de fertilizaciones tras múltiples ovocitos, según la edad.

*PAG 60.*



## X. INDICE DE TABLAS:

<i>TABLA 1.</i> Resumen demográfico de los años 80 al 2000. INE.	<i>PAG 25.</i>
<i>TABLA 2.</i> Edad al matrimonio y primer hijo.	<i>PAG 39.</i>
<i>TABLA 3.</i> Distribución de mujeres por edades, según se hayan sometido o no a tratamiento.	<i>PAG 40.</i>
<i>TABLA 4.</i> Esterilidad primaria y secundaria.	<i>PAG 40.</i>
<i>TABLA 5.</i> Mujeres tratadas y no tratadas, según la edad.	<i>PAG 43.</i>
<i>TABLA 6.</i> Edad y casuística general de mujeres tratadas.	<i>PAG 45.</i>
<i>TABLA 7.</i> Edad y causa de esterilidad, número de ciclos y gestaciones.	<i>PAG 47.</i>
<i>TABLA 8.</i> Estudio comparativo de las técnicas FIV-ICSI.	<i>PAG 48.</i>



*TABLA 9. Número de gestaciones según el número de ciclos.*

*PAG 49.*

*TABLA 10. Estudio comparativo entre gestantes y no gestantes, según la edad, con técnicas FIV-ICSI.*

*PAG 53.*

*TABLA 11. Gestaciones obtenidas según grupos de edad (decalaje de 7 en 7 años).*

*PAG 54.*

*TABLA 12. Gestaciones obtenidas según el número de embriones transferidos.*

*PAG 55.*

*TABLA 13. Edad y gestaciones con transferencia de un sólo embrión.*

*PAG 56.*

*TABLA 14. Gestaciones y edad, según el número de embriones transferidos.*

*PAG 57.*

*TABLA 15. Recogida de ovocitos tras punción, en función de la edad.*

*PAG 58.*

*TABLA 16. Fertilización en mujeres en las que se recogieron múltiples ovocitos. No gestaron.*

*PAG 60.*



## XI. BIBLIOGRAFIA:

1. *López Villaverde*. Epidemiología de la pareja estéril: estado actual de la esterilidad conyugal, y demanda asistencial en Andalucía. *Boletín SEF*. Vol 9 N° 1. Pags 20-29. 2000.
2. *Andersen AMN, Wahlfat J, Christen P, Olsen J, Mbye M*. Maternal and fetal population based register linkage study. *General practice* 320. Pags 1708-1711. 2000.
3. *Haking RB, Gray RH, Zacur H*. Infertility and early pregnancy loss. *Am.J. Obstet. Gynecol.* 172-1510-7. 1995.
4. *Smith L, Münster K*. Infertility involuntary infecundity, and the seeking of medical advice in industrialized countries. 70-92. *A review of concepts measurements results. Hum Reprod.* 10 1407-14018. 1999.
5. *Velde ER*. Concepts in female reproductive aging. *Female reproductive aging*. Vol 9. Pags 49-57. 1999
6. *Stephen EH*. Postponet of childreain and its effect on the prevalence of subfecundity. *Female reproductive aging*. Vol 9. Pags 54-70. 1999.
7. *Olsen J, Küpper-Chinow M, Spinelly A*. Seeking medical help for subfecundity: a study based upon surveys in five European countries. *Fertil. Steryl* pags 66-100. 1996.



8. Soules MR, Bataglia DE, Klein YVA. The endocrinology of ovarian (reproductive aging in women). *Female reproductive aging*. Vol 6. Pags 79-99. 1999.
9. Broekmans FJ, Schffifer GJ and cols. Ultrasound and ovarian reserve. *Female reproductive aging*. Vol 7. Pags 101-109. 1999.
10. Rems ML, Kline J, Santos R and cols. Age and the ovarian follicle pool, assesed with transvaginal ultrasonography. *Am. J. Obstetric Gynecol.* 174, 624-627. 1996.
11. Battaglia DE, Goodwin P, Klein IV, Soules MR. Influence of maternal age on meiotic spindele assembly, in oocytes from naturally cycling women. *Hum. Reprod* 11, 221-222. 1996.
12. Scot RT, Toner JP, Mauher SJ. Follicle-stimulating hormone levels day 3°, are predictive of in vitro fertilization outcomes. *Fertil. Steryl* 51, 651.654. 1989.
13. Evers JL, Slaats P, Land JA, and cols. Elevated level of basal estradiol 17-b, predict poor response in patients with normal basal levels of follicle-stimulating hormone, undergoing in patientes in vitro fertilization. *Fertil Steryl* 69, 1010-1014. 1998.
14. Land J and cols. High dose human menopausal gonadotroping stimulation in poor responders, dose not improve in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steryl* 65, 961-965. 1996.



15. Macklon NS, Fauser BE. Follicle development, before and during the menstrual cycle. *Female reproductive aging. Vol 9. Pags 111-122. 1999.*
16. Holman DJ, Wood JW, Campbell. Age dependent decline of female fecundity, is caused by early fetal loss. *Female reproductive aging. Vol 9. Pags 123-136. 1999.*
17. Hakin RB, Gray RH, Zacur H. Infertility and early pregnancy loss. *Am. J. Obstet Ginecol 172, 1510-1517. 1995.*
18. Pearson PL. Genetic parameters of oocyte aging. *Female reproductive aging. Vol 10. Pags 137-147. 1999.*
19. Cramer DW, Xu H, Harlow BL. Family history us a predictor of early menopause. *Fertil. Steryl 64, 740-745. 1995.*
20. Eichenlaub-Ritter. The determinants of non-disjunction, and their possible relationship to oocyte aging. *Female reproductive aging. Vol 9. Pags 149-183. 1999.*
21. Hunt PA. The control of mammarian female meiosis, and the factors that influence chromosome segregation. *Female reproductive aging. Vol 12. Pags 185-196. 1999.*
22. Mc Gee EA, Chun SY, Lai S. Keratinocyte growth factor promotes the survival, growth and diferentiation of preantral ovarian follicle. *Fertil Steryl 71, 732-738. 1999.*



23. Cummins JM. Mitochondrial dysfunction and ovarian aging. *Female reproductive aging*. Vol 14. Pags 207-224. 1999.
24. Keefe DL, Niven-Fairchild T, Powel S. Mitochondrial deoxyribonucleic acid deletion in oocytes, reproductive aging in women. *Fertil Steril* 64, 577-583. 1995.
25. Alikani M, Cohen J, Tomkin G. Human embryo fragmentation in vitro, and its implications for pregnancy and implantation. *Fertil Steril* 71, 557-575. 1999.
26. Lambalk CB, Van Montfrans JM, Koning CH. Clinical consequences of elevated follicle stimulating hormone levels in the patients treated for infertility. *Female reproductive aging*. Vol 17. Pags 249-260. 1999.
27. Scot RTJ, Hofman GE. Prognostic assessment of ovarian reserve. *Fertil Steril* 63, 1-11. 1995.
28. Martin NG, Robertson DM, Cheenevix Tren G. Elevation of follicular phase inhibin and luteinizing hormone levels in mother of dizygotic twins, suggest non-ovarian control of human multiple ovulation. *Fertil Steril* 56, 469-474. 1991.
29. Braat DD, Schoemaker J. Endocrinology of gonadotropin-releasing hormone induced cycles in hypothalamic amenorrhea: the role of the pulse dose. *Fertil Steril* 56, 1054-1059. 1991.



30. Nasser A, Mukherjee T, Gribo JA. Elevated day 3 serum follicle stimulating hormone and/or estradiol, may predict fetal aneuploidy. *Fertil Steril* 71, 715-718. 1999.
31. Devi AS, Metger DA, Laciano AA. 45X/46/XX mosaicism in patients with idiopathic premature failure. *Fertil Steril* 70, 89-93. 1998.
32. OXFORD FERTILITY UNIT. Effect of age on pregnancy rate and loss. 1995-1999.
33. Homburg R, Amsterdam A. Polycystic syndrome-loss of the apoptotic mechanism in the ovarian follicles?. *Endocrinol Invest* 21, 552-557. 1998.
34. Mancur R. Intracytoplasmic sperm injection: a state of the art technique. *Human Reprod update* 4, 43-46. 1994.
35. Paine D, Flaherty SP, Jeffrey R, Warner GM, Mayttthew JCD. Successful treatment of severe male factor infertility in 100 consecutive cycles, using intracytoplasmic sperm injection. *Human Reprod* 9, 2051-2057. 1994.
36. Moreta S, Orta NA, Perez F, Romeu A, Taronger R. (revisores del documento). Criterios para la utilización de los recursos del Sistema Nacional de Salud Español en técnicas de reproducción humana asistida. *Revista Iberoamericana de Fertilidad y Reproducción Humana* 19, 1-31. 2002.



37. De Boer EJ, Den Tonkelaar I, Te Velde ER, Bueger CW, Van Leeuwen FE. Increased risk of early menopausal transition and natural menopause, after poor response at first IVF treatment. *Hum Reprod Jul 18(7)*, 1544-1552. 2003.
38. Fekkes M, Buitendijk SE, Verrips GH, Braat DD, Brewaeys AM, Dolfing JG, Kortman M, Leerentveld RA, Macklon NS. Health-related quality of life in relation to gender and age in couples planning IVF treatment. *Hum Reprod Jul 18(7)*, 1536-1543. 2003.
39. Kwee J, Elting MW, Schats R, Bezemer PD, Lambalk CB, Schoemaker J. Comparison of endocrine tests with respect to their predictive value on the outcome of ovarian hyperstimulation in IVF treatment: results of a prospective randomized study. *Hum Reprod Jul 18(7)*, 1422-1427. 2003.
40. Engel JB, Olivennes F, Fanchin R, Frydman N, Le Du A, Blanchet V, Frydman R. Single dose application of cetrorelix in combination with clomiphene for friendly IVF: results of a feasibility study. *Reprod Biomed Online Jun 6(4)*, 444-447. 2003.
41. Zitmann M, Rolf C, Nordhoff V, Schrader G, Rickert-Fohring M. Male smokers have decreased success rate for in vitro fertilization and intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril Jun 79 Suppl 3*, 1550-1554. 2003.



42. Check JH. Does it all come down to posnatal aging of the primary oocyte?. *Fertil Steryl Jun 79(6)*, 1470-1471. 2003.
43. De Sutter P, Dhont M. Poor response after hormonal stimulation for in vitro fertilization, is not related to ovarian aging. *Fertil Steryl Jun 79(6)*, 1294-1298. 2003.
44. Amato G, Conte M, Mazziotti G, Lalli E, Vitolo G, Tucker AT. Serum and follicular fluid cytokines in polycystic ovary syndrome, during stimulated cycles. *Obstet Gynecol Jun 101(6)*, 1177-1182. 2003.
45. Croucher CA, Lass A, Margara R, Winston RM. Predictive value of the results of a first in vitro fertilization cycle, on the outcomes of subsequents cycles. *Human Reprod (13)*, 403-408. 1998.
46. Check JH, Lurie D, Callan C, Barker A, Renfer K. Comparition of the cumulative probability of pregnancy, after in vitro fertilization-embryo transfer by infertility factor age. *Fertil Steryl (61)*, 257-261. 1994.
47. Barri PN, Coroleu B, Martinez F, Veiga A. Stimulation protocols for poor responders and age women. *Mol Cell Endocrinol (15)*, 15-20. 2000.



48. Weisman A, Farhi J, Royburt M, Nahum H, Glezerman M, Levran D. Prospective evaluation of two stimulation protocols for low-responders; who, where undergoing in vitro fertilization-embryo transfer. *Fertil Steryl* (79),886-892. 2003.
49. Given CR. Intracytoplasmic sperme inyection: what are the risks?. *Obstet Gynecol Survey* (55), 58-65. 2000.
50. Romeu A, Muasher S, Acosta A, Veeck L, Díaz J, Jones G et al. Results of in vitro fertilization attemps in women 40 year of age and older: the norfolk experience. *Fertil Steryl* (47), 130-136. 1987.
51. Romeu A. El fallo ovárico oculto, y su importancia en la reproducción asistida. *Valencia* 134 pags. 2000.
52. Coetsier T, Dhont N. Embryo transfer and multiple gestation in vitro fertilization; who`s afraid of single embryo-transfer?. *Human Reprod* (13), 2663-2670. 1998.
53. Strandell A, Berg C, Lundin K. Selection of patients suitable for one-embryo transfer may reduce the rate of multiple, by half without impairment of overall birth rate. *Human Reprod* (15), 2520-2525. 2000.
54. Maroulis G. Effect of aging on fertility and pregnancy. *Semin Reprod Endocrinol* (9), 165-175. 1991.



55. Richardson GS, Nelson J. Follicular depletion during the menopausal transition. *Am Ny Acad Sci*. (592), 13-20. 1990.
56. Golden R, Finch C. Definition and character of reproductive aging and senescence. *Te Velde S, Peersan P, Broekman F. Edits, Female Reproductive Aging Nyork, the parthenon publishing group.* (11), 25. 2000.
57. Hook E. Rates of chromosome abnormalities of different maternal ages. *Obstet Gynecol* (58), 282-285. 1981.
58. Van Ballek F, Verdurmen JE, Kettin. Age desire to have a child, and cumulative pregnancy rate. *Hum Reprod* (12), 623-627. 1997.
59. Lim Ast, Tsakok MF. Age relative decline infertility: a link y/o degenerative oocytes?. *Fertil Steryl* (68), 265-271. 1997.
60. Hull MG, Fleming CF, Hughes AO, Mcdermott A. The age-related decline in female fecundity: a quantitative controlled study of implanting capacity, and survival of individual embryos after in vitro fertilization. *Fertil Steryl* (65), 783-790. 1996.
61. Navot D, Bergh PA, Williams MA, et al. Poor oocyte quality rather than implantation faillure, as a cause of age-related decline in female fertility. *Lancet* (337), 1375-1377. 1991.





62. Padilla SL, García JE. Effects of maternal age, and number of in vitro fertilization procedures, on pregnancy outcomes. *Fertil Steril* (52), 270-273. 1999.
63. Milki A, Hinckley M, Fisch J, Dasig D, Behr B. Comparison of blastocyst transfer day 3°, embryo transfer in similar patient populations. *Fertil Steril* (73), 126-129. 2000.
64. Sauer M, Paulson R, Lobo R. Oocyte donation to women of advanced reproductive age: pregnancy results and obstetrical outcomes, in patients 45 years and older. *Human Reprod* (11), 2540-2543. 1996.
65. Toner J, Philput C, Jones G, Moisher S. Basal follicle-stimulating hormone level, is a better predictor of in vitro fertilization performance than age. *Fertil Steril* (55), 764-768. 1991.
66. Marcus S, Brensden P. In vitro fertilization, and embryo transfer in women aged 40 and over. *Human Reprod update* (2), 459-468. 1996.

